

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 9 月 2 日 (02.09.2004)

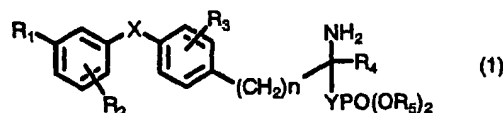
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/074297 A1

- (51) 国際特許分類: C07F 9/09, 9/38, 9/40, A61K 31/661, 31/662, A61P 1/04, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00
- (74) 代理人: 岸田 正行, 外(KISHIDA, Masayuki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001783
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際公開日: 2004 年 2 月 18 日 (18.02.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2003-039269 2003 年 2 月 18 日 (18.02.2003) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 河野 靖志 (KOHNO, Yasushi) [JP/JP]; 〒3230820 栃木県小山市西城南5-30-8 Tochigi (JP). 田中 清昭 (TANAKA, Kiyoteru) [JP/JP]; 〒3290101 栃木県下都賀郡野木町友沼5932 B102 Tochigi (JP). 栗山 和彦 (KURIYAMA, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒3290214 栃木県小山市乙女1-7-16 Tochigi (JP). 堀 弥 (HORI, Wataru) [JP/JP]; 〒3290207 栃木県小山市美しが丘3-12-9 Tochigi (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINOPHOSPHONIC ACID DERIVATIVES, ADDITION SALTS THEREOF AND S1P RECEPTOR MODULATORS

(54) 発明の名称: アミノホスホン酸誘導体とその付加塩及びS1P受容体調節剤



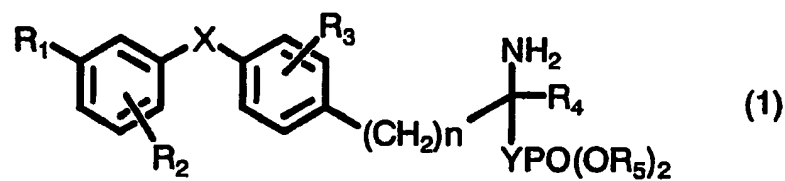
(57) Abstract: Aminophosphonic acid derivatives represented by the general formula (1) (such as 2-amino-5-[4-(3-benzoyloxyphenyl)-2-chlorophenyl]-2-methylpentylphosphonic acid mono-esters) exhibit excellent modulatory activity on S1P receptor and are reduced in adverse reaction.

[続葉有]

WO 2004/074297 A1

(57) 要約:

一般式 (1)



で表されるアミノホスホン酸誘導体（具体例：2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル）は S1P 受容体に対し優れた調節作用を有し、かつ副作用の少ないアミノホスホン酸誘導体である。

## 明細書

## アミノホスホン酸誘導体とその付加塩及びS1P 受容体調節剤

## 5 技術分野

本発明は、S1P（スフィンゴシン-1-リン酸）受容体調節剤として有用なアミノホスホン酸誘導体とその付加塩並びにその水和物に関する。

## 背景技術

- 10 特許文献1 WO0198301号パンフレット  
特許文献2 WO03020313号パンフレット  
特許文献3 WO02092068号パンフレット  
特許文献4 WO0218395号パンフレット  
特許文献5 WO02076995号パンフレット  
15 特許文献6 特開平2003-137894号公報  
特許文献7 WO03040097号パンフレット  
特許文献8 WO02064616号パンフレット  
特許文献9 WO02062389号パンフレット  
特許文献10 WO03051876号パンフレット  
20 特許文献11 WO03061567号パンフレット  
特許文献12 WO03062248号パンフレット  
特許文献13 WO03062252号パンフレット  
特許文献14 WO03073986号パンフレット  
非特許文献1 Y.Takuma et al., Mol. Cell. Endocrinol., 177, 3(2001)  
25 非特許文献2 Y. Igarashi, Ann, N.Y. Acad. Sci., 845, 19(1998)

非特許文献 3 H. Okazaki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 1104 (1993)

非特許文献 4 S. Mandala et al., Science, 296, 346 (2002)

非特許文献 5 V. Brinkmann et al., J. Biol. Chem., 277, 21453 (2002)

- 5 スフィンゴシン-1-リン酸 (以下 S 1 P と略記) は、スフィンゴシン代謝における中間代謝物にすぎないとみなされていたが、細胞増殖促進作用や細胞運動機能の制御作用を有することが報告されるに至り、アポトーシス作用、細胞形態調節作用、血管収縮などの多彩な生理作用を発揮する新しい脂質メディエーターであることが明らかとなってきた (非特許文献 1、非特許文献 2)。この脂
- 10 質は細胞内セカンドメッセンジャーとしての作用と、細胞間メディエーターとしての二つの作用を併せ持つが、特に細胞間メディエーターとして作用に関する研究が活発に行なわれており、細胞膜表面上に存在する複数の G 蛋白質共役型受容体 (Endothelial Differentiation Gene, EDG) を介して情報伝達がなされていることが報告されている (非特許文献 1、非特許文献 3)。現在 S 1 P 受容体には
- 15 Edg-1、Edg-3、Edg-5、Edg-6 及び Edg-8 の 5 つのサブタイプが知られており、各々 S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>4</sub>、S1P<sub>5</sub> とも呼ばれている。

- これら S 1 P 受容体に対する様々な研究から、この受容体へのアゴニスト活性あるいはアンタゴニスト活性を示す、いわゆる S 1 P 受容体調節剤が多岐にわたる疾患に対し有効性を発揮する報告がなされるようになった。例えば Edg-5 に
- 20 作用する化合物が動脈硬化症、腎線維症、肺線維症、肝線維症に有効であることが (特許文献 1) に開示されている。又、Edg-1、Edg-3 又は Edg-5 へ作用する化合物が、慢性気管支喘息、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎、特発性間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎などの呼吸器疾患の治療及び予防剤として有効であるこ
- 25 とが (特許文献 2) に開示されている。さらに Edg-1 アゴニスト作用を有する

化合物が閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、動脈硬化症、痔核、裂肛、痔ろうなどの静脈瘤、解離性大動脈瘤、狭心症、D I C、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、骨髄移植、骨粗しょう、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、腎糸球体硬化症の治療及び予防剤として有効であることが（特許文献 3）に開示されている。さらに、S 1 P 受容体アゴニスト活性を有する化合物が白血球の遊走を調節することが（非特許文献 4、非特許文献 5）に報告され、又前述の非特許文献に紹介された一連の誘導体が各種臓器移植、G V H D に対する有効性以外に関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症、重症筋無力症、I 及び II 型糖尿病、クローン病などの自己免疫疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触皮膚炎などのアレルギー性疾患、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患に有効であることが（特許文献 4、特許文献 5）に開示されている。又、上記（特許文献 4）ならびに（特許文献 5）に類似したリン酸誘導体が S 1 P 受容体拮抗薬として（特許文献 6）にも開示されている。その他、（特許文献 7）、（特許文献 8）、（特許文献 9）及び（特許文献 10）といった特許文献にも S 1 P 受容体調節剤が開示されている。

本発明者らは様々な疾患に関与する S 1 P 受容体に対して調節作用を有する化合物の開発を目的に鋭意研究を行った結果、従来の化合物とは構造を事にするアミノホスホン酸誘導体に着目し、新しいタイプの S 1 P 受容体調節剤の探索を行った。なお、ごく最近になってアミノ基とホスホン酸ユニットを同時に有する化合物が S 1 P 受容体アゴニストとして（特許文献 11）、（特許文献 12）及び（特許文献 13）に開示されたが、これらはアミノ基を連結鎖内に組み込んだ構造を特徴としており、アミノ基を連結鎖上に導入した  $\beta$ -アミノホスホン酸、又

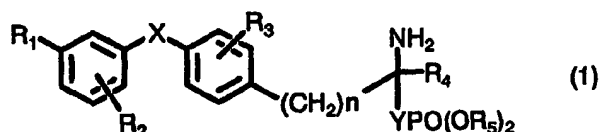
はγ-アミノホスホン酸構造を特徴とする本願の化合物とは構造を異にするものである。さらに（特許文献14）に類似の構造を有する化合物が開示されているが本出願化合物は含まれない。

## 5 発明の開示

本発明は、S1P受容体に対し優れた調節作用を有し、かつ副作用の少ないγ-アミノホスホン酸誘導体を提供することにある。

- 本発明者らは、S1P受容体調節作用を有し、かつ安全性の高い化合物を創製すべく鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られているS1P受容体調節剤とは構造を異にした新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するγ-アミノホスホン酸誘導体が強力なS1P受容体調節作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式（1）



- 〔式中、 $R_1$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、

$R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示し、

- 5  $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、

- 10  $R_4$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシメチル基、フェニル基、アラルキル基を示し、

$R_5$ は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基を示し、

XはO、S、SO、SO<sub>2</sub>を示し、

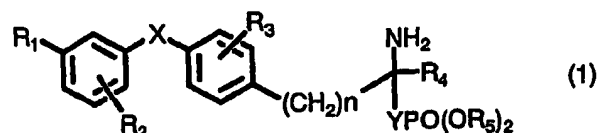
Yは-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CFH-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-、-CH(OH)CF<sub>2</sub>-を示し、

- 15 nは1～4の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とするS1P受容体調節剤である。

さらに詳しくは

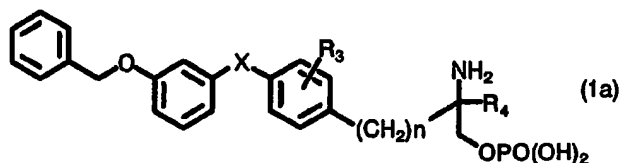
- 20 (I) 本発明は一般式(1)



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、Y、nは前記定義に同じ]

で表されることを特徴とするアミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

(II) 一般式 (1a)



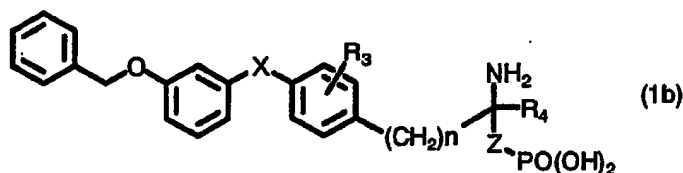
5

[式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$ 及び $n$ は前記定義に同じ] で表されることを特徴とする 2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

(III) 一般式 (1a) において、 $R_3$ が塩素原子である 2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

10

(IV) 一般式 (1b)



[式中、 $Z$ は $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CF-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CHF-$ 、 $-CH_2CF_2-$ 、 $-CH(OH)CF_2-$ を示し、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$ 及び $n$ は前記定義に同じ、] で表されることを特徴とする 3-アミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

15

(V) 一般式 (1b) において、 $R_3$ が塩素原子である 3-アミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

20 および



(VI) (I) ~ (V) 記載の化合物の少なくとも一種以上を有効成分とする  
S 1 P 受容体調節剤である。

本発明における上記一般式 (1)、一般式 (1 a) 及び一般式 (1 b) は新規化合物である。

5 本発明の好ましい化合物として、

- 1) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル、
- 2) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチルホスホン酸モノエステル、
- 10 3) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル、
- 4) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル、
- 5) 3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロ
- 15 フェニル]-3-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸、または
- 6) 3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸、である請求項 1 記載のアミノホスホン酸エステル誘導体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物が挙げられる。

20

発明を実施するための最良の形態

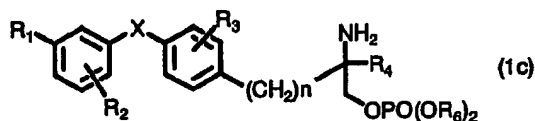
本発明における一般式 (1) で表される化合物の薬理学的に許容されるアルカリ付加塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩のようなアルカリ付加塩が挙げられる。また一般式 (1) で表され

る化合物の酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

また、本発明の一般式（１）において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、「炭素数１～４の低級アルキル基」、

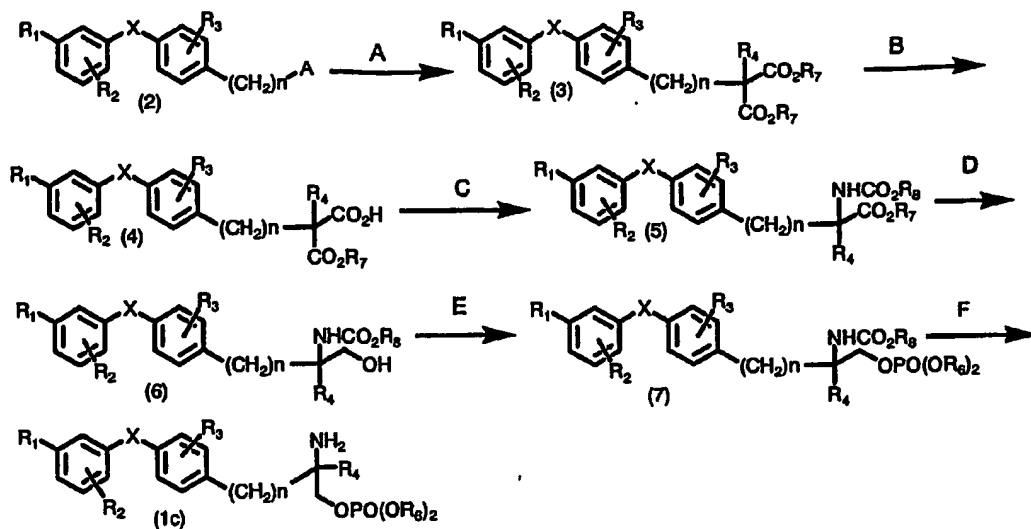
- 5 「炭素数１～４の低級アルコキシ基」、「炭素数１～４の低級アルキルチオ基」、「炭素数１～４の低級アルキルスルフィニル基」、「炭素数１～４の低級アルキルスルホニル基」、「炭素数１～４の低級アルコキシメチル基」などの「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数１～４の炭化水素が挙げられる。
- 10 「置換基を有しても良いフェノキシ基」、「置換基を有しても良いアラルキル基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～４の低級アルキル基、炭素数１～４の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。「アラルキル基」、「アラルキルオキシ基」の「アラルキル基」とはベンジル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、フェニルプロピル基が挙げられる。
- 15

本発明によれば、上記一般式（１）で表される化合物のうちＹが $-\text{CH}_2\text{O}-$ で $\text{R}_5$ が炭素数１～４の低級アルキル基である化合物、すなわち一般式（１ｃ）

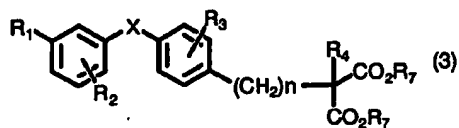


- [式中、 $\text{R}_6$ は炭素数１～４の低級アルキル基を示し、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{X}$ 及び $n$ は前述の通り]
- 20 で表される化合物は、例えば以下に示すような経路により製造することができる。

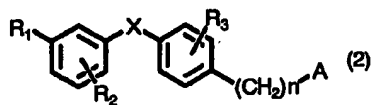
## &lt; 合成経路 1 &gt;



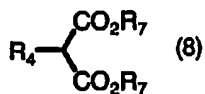
合成経路 1 で一般式 (3)

[式中、 $R_7$ は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$ 5 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、一般式 (2)

[式中、 $A$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

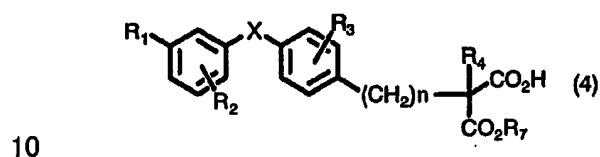
10 で表される化合物と一般式 (8)

[式中、 $R_4$ 及び $R_7$ は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる  
(工程A)。

反応はメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド  
(DMSO)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン  
5 (THF) などを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナ  
トリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム  
などの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には8  
0℃～100℃にて行うことができる。

合成経路1で一般式(4)

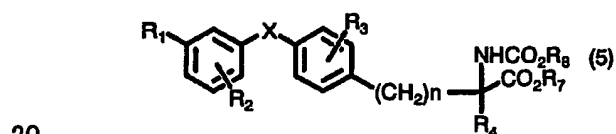


[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(3)で表される化合物を加水分解すること  
によって製造することができる(工程B)。

反応は水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶  
15 液などの塩基の存在下、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、1, 4-ジ  
オキサン、DMF、DMSOなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下に行うこ  
とができる。また、好ましくは水酸化カリウムをエタノール溶媒中で50℃にて  
作用させる方法が良い。

合成経路1で一般式(5)

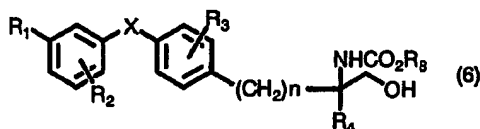


[式中、 $R_8$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_7$ 、 $X$  及び  $n$  は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式 (4) で表される化合物を Curtius 転位させることによって製造することができる (工程 C)。

- 5 反応は、カルボキシル基をカルバマートに変換する一般的手法を用いることができ、例えばクロル炭酸エチルと  $\text{NaN}_3$  を用いる方法や、好ましくはジフェニルリンサンアジド (DPPA) をトリエチルアミンなどの塩基存在下、ベンゼンやトルエン溶媒中加熱攪拌した後にメタノール、エタノール、プロパーノール、イソプロパノール、ブタノール、 $t$ -ブタノールなどの低級アルコールを加えて加熱攪拌を継続するか、もしくは低級アルコールのみを反応溶媒として用い加熱攪拌下、好ましくは加熱還流下に行うことができる。

合成経路 1 で一般式 (6)



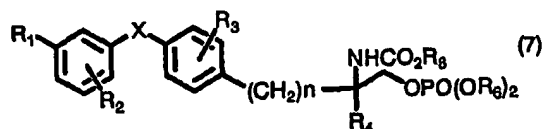
[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_8$ 、 $X$  及び  $n$  は前述の通り]

- 15 で表される化合物は、上記一般式 (5) で表される化合物を還元することによって製造することができる (工程 D)。

反応は、ボラン ( $\text{BH}_3$ ) や 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (9-BBN) のようなアルキルボラン誘導体、ジイソブチルアルミニウムヒドリド ( $(i\text{Bu})_2\text{AlH}$ )、水素化ホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_4$ )、水素化アルミニウムリチウム

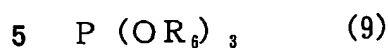
- 20 ( $\text{LiAlH}_4$ ) 等の金属水素錯化合物、好ましくは水素化ホウ素リチウム ( $\text{LiBH}_4$ ) を用い、反応溶媒としては THF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は  $0^\circ\text{C}$ ～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

合成経路 1 で一般式 (7)



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式 (6) で表される化合物を一般式 (9)



[式中、 $R_6$ は前述の通り]

で表される化合物を反応させることによって製造することができる (工程 E)。

反応は、四臭化炭素およびピリジンの存在下、無溶媒下もしくは塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、THF、エーテルなどを希釈溶媒

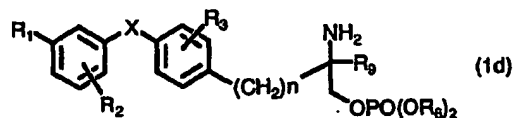
10 として用い、 $0^\circ\text{C}$ ～常温下に行うことができる。

合成経路 1 で前述一般式 (1c) で表される化合物は上記一般式 (7) で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる (工程 F)。

15 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は $0^\circ\text{C}$ ～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、

20 反応温度としては $0^\circ\text{C}$ ～加熱還流下にて、好適には $80^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ にて行うことができる。

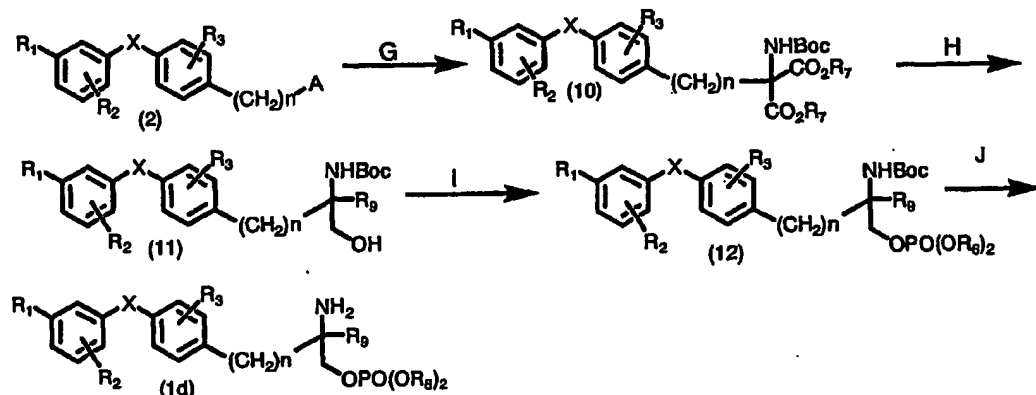
一般式(1)で表される化合物のうち $R_4$ が水素原子またはヒドロキシメチル基で、 $R_5$ が炭素数1~4の低級アルキル基であり、Yが $-\text{CH}_2\text{O}-$ である化合物、すなわち一般式(1d)



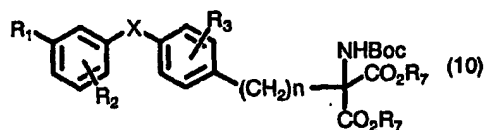
- 5 [式中、 $R_9$ は水素原子、ヒドロキシメチル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、以下に示すような経路によっても製造することができる。

<合成経路2>



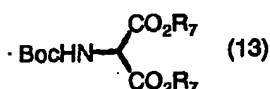
合成経路2で一般式(10)



10

[式中、Bocはt-ブトキシカルボニル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_7$ 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式(2)で表される化合物と一般式(13)

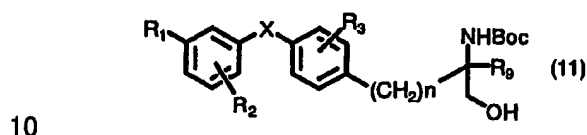


[式中、 $R_7$ 及びBocは前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる(工程G)。

反応はメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなど  
 5 HFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

合成経路2で一般式(11)

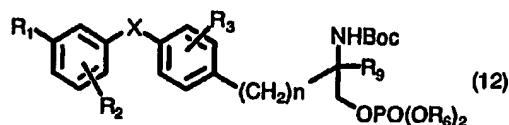


[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_9$ 、X、Boc及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(10)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程H)。

反応は、 $BH_3$ や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、  
 15  $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としてはTHF、1, 4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

合成経路2で一般式(12)



20 [式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $R_9$ 、X、Boc及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(11)で表される化合物を一般式(9)



## P(OR<sub>6</sub>)<sub>3</sub> (9)

[式中、R<sub>6</sub>は前述の通り]

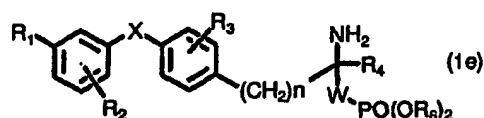
で表される化合物と反応させることによって製造することができる（工程 I）。

- 5 反応は、四臭化炭素およびピリジンの存在下、無溶媒下もしくは塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、THF、エーテルなどを溶媒として用い、0℃～常温下に行うことができる。

合成経路 2 で前述一般式（1 d）で表される化合物は、上記一般式（1 2）で表される化合物を酸分解することによって製造することができる（工程 J）。

- 10 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

一般式（1）で表される化合物のうち Y が -CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、で R<sub>5</sub> が低級アルキル基である化合物、すなわち一般式（1 e）

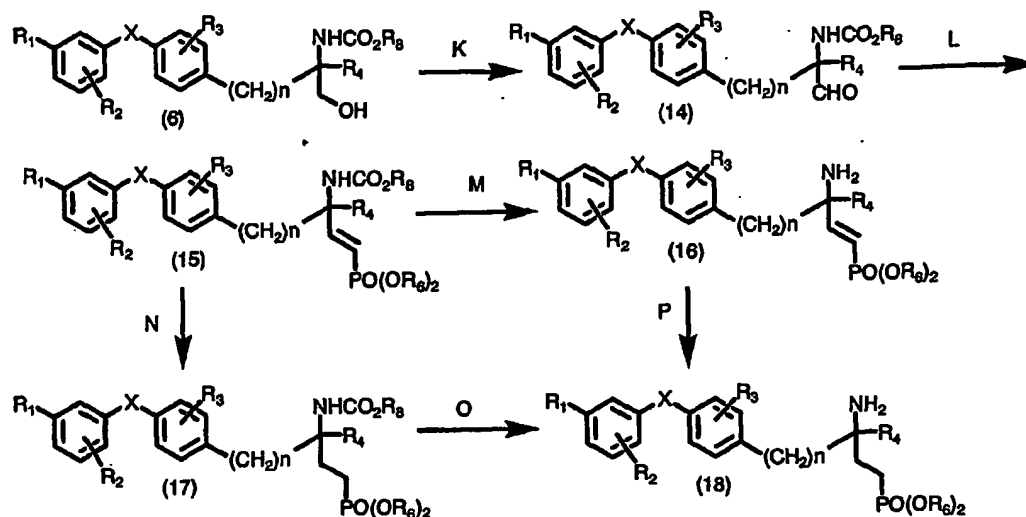


15

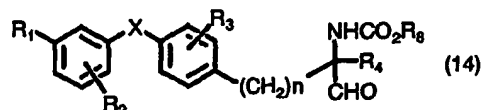
[式中、Wは-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、下記に示す合成経路 3 によって製造することができる。

## &lt; 合成経路 3 &gt;



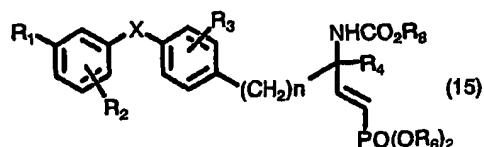
合成経路 3 で一般式 (14)

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

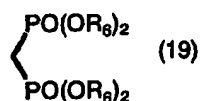
- 5 で表される化合物は、前述一般式 (6) で表される化合物を酸化することによって製造することができる (工程 K)。

反応は、一般に用いられるアルコールのアルデヒドへの酸化手法を用いることができ、例えばクロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体や酸化クロム、炭酸銀、二酸化マンガン等の金属酸化剤や、塩化オキザリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、DCC、三酸化硫黄-ピリジン錯体等の各種DMSO活性化剤を用いたDMSO酸化が挙げられる。

合成経路 3 で一般式 (15)

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式（１４）で表される化合物と一般式（１９）



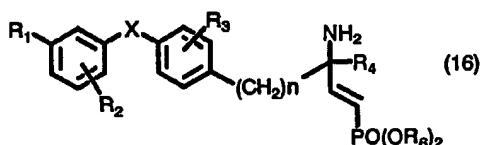
[式中、 $R_6$ は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に反応させることによって製造することができる

5 (工程L)。

反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、好ましくはn-ブチルリチウムの存在下、反応溶媒としてはTHF、エーテル、1,4-ジオキサンなどを用い、反応温度は-78℃～常温下にて行うことができる。

10 合成経路 3 で一般式 (16)



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(15)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程M)。

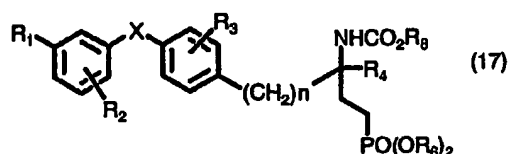
15 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸など

の無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリ

20 ウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、

反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる

合成経路 3 で一般式 (17)

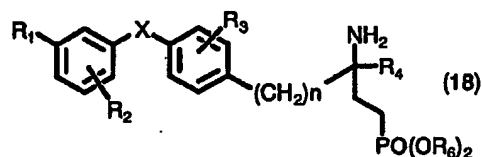


[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

- 5 5 で表される化合物は、前記一般式 (15) で表される化合物を還元することによって製造することができる (工程N)。

反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温にて実施することができる。

- 10 合成経路 3 で一般式 (18)



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式 (17) の化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる (工程O)。

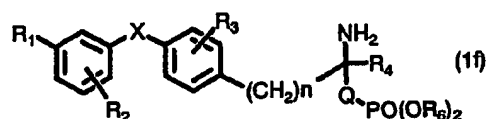
- 15 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、
- 20

反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

また、上記一般式(16)で表される化合物を還元することによっても製造することができる(工程P)。

- 5 反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温にて実施することができる。

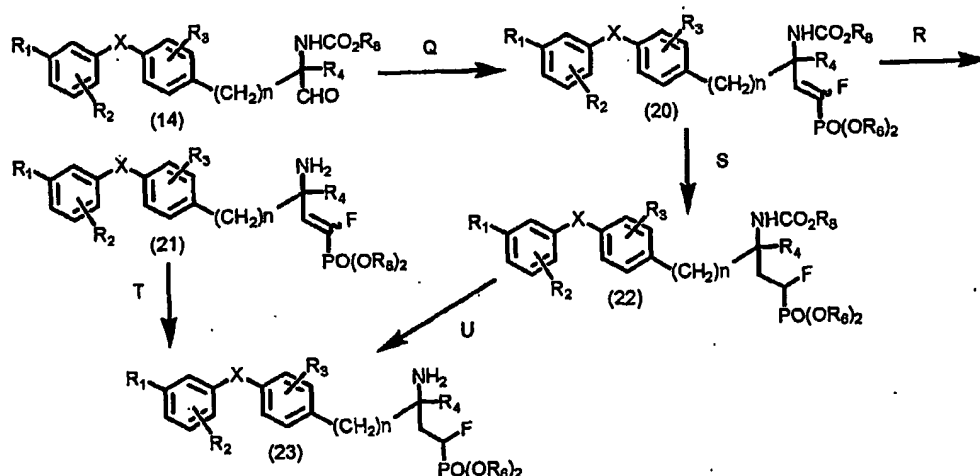
- 一般式(1)で表される化合物のうちYが-CH=CF-、-CH<sub>2</sub>CHF-で、R<sub>5</sub>が炭素数1～4の低級アルキル基である化合物即ち一般式(1f)



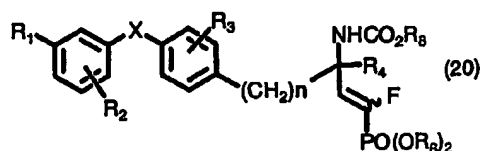
[式中、Qは-CH=CF-、-CH<sub>2</sub>CHF-を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は下記に示す合成経路4によって製造することができる。

#### < 合成経路 4 >



合成経路 4 で一般式 (20)



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式 (14) で表される化合物と一般式 (24)

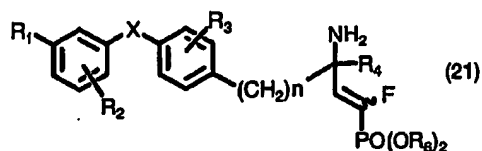


[式中、 $R_6$ は前述の通り]

で表される化合物をクロロトリメチルシランの存在下に反応させることによって製造することができる (工程 Q)。

反応は、 $n$ -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドを塩基として用  
10 い、溶媒は 1, 4-ジオキサン、エーテル、好ましくは THF を用い、 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$  にて行なうことができる。

合成経路 4 で一般式 (21)



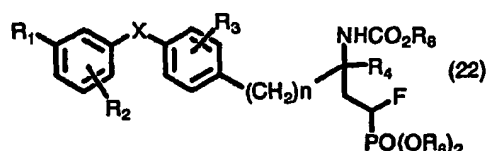
[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

15 で表される化合物は、前記一般式 (20) で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる (工程 R)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は  
20  $0^\circ\text{C} \sim$  常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1, 4-ジ

オキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

5 合成経路4で一般式(22)

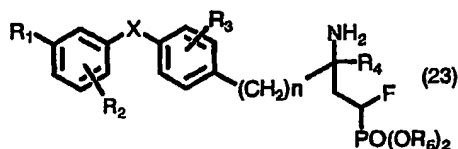


[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(20)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程S)。

- 10 反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温にて実施することができる。

合成経路4で一般式(23)



15

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(21)で表される化合物を還元するか(工程T)、前記一般式(22)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程U)。

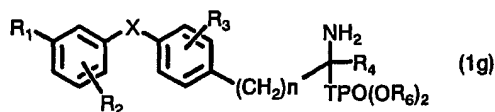
- 20 還元反応は接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、

酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温にて実施することができる。

また分解反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,

- 5 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて
- 10 行うことができる。

一般式(1)でR<sub>5</sub>が炭素数1～4の低級アルキル基で、Yが-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CHF-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-である化合物即ち一般式(1g)

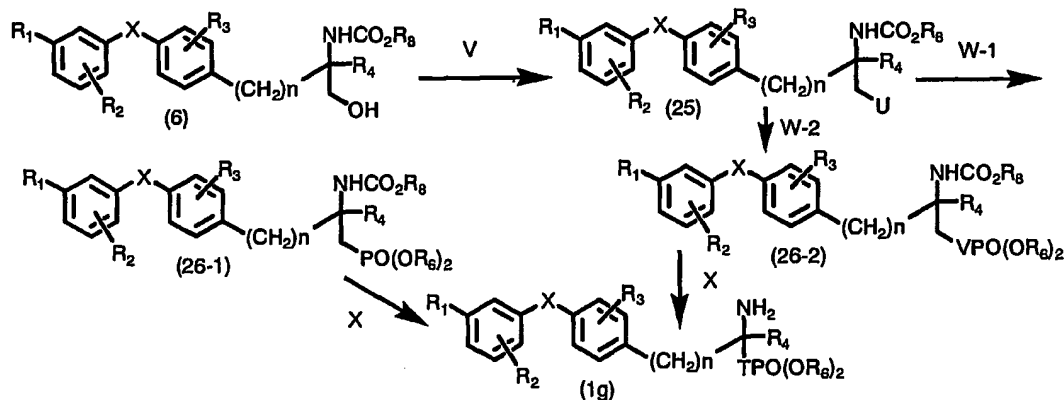


[式中、Tは-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CFH-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、

- 15 R<sub>6</sub>、X及びnは前述の通り]

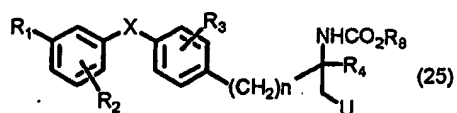
で表される化合物は下記合成経路5によって合成することができる。

<合成経路5>



合成経路5で一般式(25)





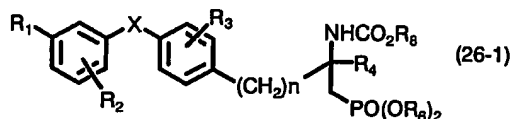
[式中、Uはヨウ素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_8$ 、X及びnは前述の通り]

- 5 で表される化合物は、前述一般式（6）で表される化合物から製造することができる（工程V）。

メタンスルホニルオキシ化やトリフルオロメタンスルホニルオキシ化反応は塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、THFなどの有機溶媒を用い、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、2，4，6-  
 10 トリメチルピリジンを塩基として用い、メタンスルホニルクロリドあるいは無水トリフルオロメタンスルホネートと-45℃から常温下に反応させることが好ましい。

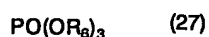
また、臭素およびヨウ素体の合成は上記の反応で得られたメタンスルホニルオキシ体をトルエン、ベンゼン、THFなどの溶媒を用い、臭化ナトリウム、ヨウ  
 15 化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウムと常温から過熱還流下に行うことができる。

合成経路5で一般式（26-1）



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$ 、X及びnは前述の通り]

- 20 で表される化合物は、上記一般式（25）で表される化合物と一般式（27）

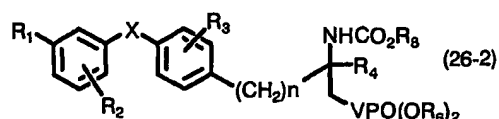


[式中、 $R_6$ は前述の通り]

で表される化合物を反応させることによって製造することができる（工程W-1）。

反応は好ましくは無溶媒下、式（27）の化合物を溶媒量用い 100～150℃、あるいは還流下に行うことが好ましい。

5 合成経路5で一般式（26-2）



[式中、Vはフッ素原子によって置換されていても良いメチレン基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$ 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は上記一般式（25）で表される化合物と一般式（28）

10 HVPO(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (28)

[式中、 $R_6$ 及びVは前述の通り]

で表される化合物を塩基の存在下反応させることによって製造することができる（工程W-2）。

15 反応はリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムテトラメチルピペリジド等の塩基の存在下、THF、1,4-ジオキサンなどを反応溶媒として用い反応温度は-78℃～常温下に行うことができる。

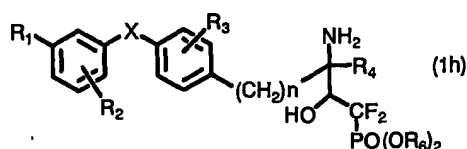
合成経路5で一般式（1g）で表される化合物は上記一般式（26-1）、（26-2）で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる（工程X）。

20 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリ

ウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

一般式(1)でR<sub>5</sub>が炭素数1～4の低級アルキル基で、Yが-CH(OH)CF<sub>2</sub>-で

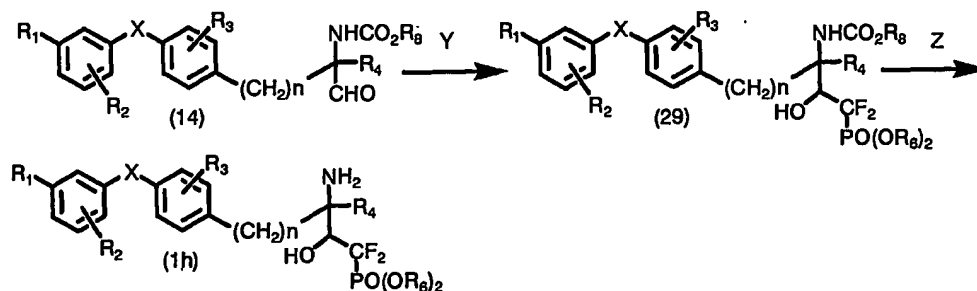
5 ある化合物、即ち一般式(1h)



[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、X及びnは前述の通り]

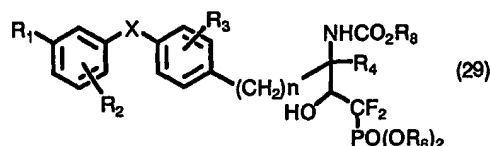
で表される化合物は下記合成経路6によって合成することができる。

<合成経路6>



10

合成経路6で一般式(29)



[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は前述一般式(14)で表される化合物と一般式(30)

15 HCF<sub>2</sub>PO(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (30)

[式中、R<sub>6</sub>は前述の通り]

で表される化合物を塩基の存在下に反応させることによって製造することができる（工程Y）。

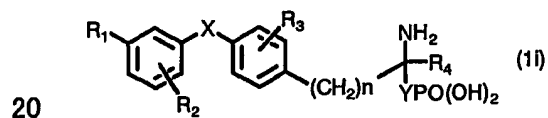
反応は、*n*-ブチルリチウム好ましくはリチウムジイソプロピルアミドを塩基として用い、溶媒は1, 4-ジオキサン、エーテル、好ましくはTHFを用

5 い、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ にて行なうことができる。

合成経路6で一般式（1h）で表される化合物は上記一般式（29）で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる（工程Z）。

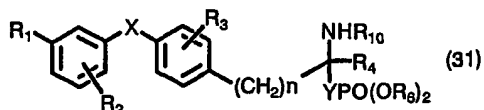
10 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は $0^{\circ}\text{C} \sim$ 常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、  
15 反応温度としては $0^{\circ}\text{C} \sim$ 加熱還流下にて、好適には $80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ にて行うことができる。

一般式（1）で表される化合物のうち $R_5$ が水素原子である化合物、即ち一般式（1h-i）



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、X、Y及びnは前述の通り]

で表される化合物は一般式（31）



[式中、 $R_{10}$ は水素原子、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $X$ 、 $Y$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物を酸分解もしくはトリメチルシリルプロミド、トリメチルシリルヨージドで処理することによって製造することができる。

- 5 酸分解反応の場合、塩酸、臭化水素酸などの無機酸中、あるいはメタノール、エタノールなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は加熱還流下に行なうことが好ましい。

- また、アセトニトリル、塩化メチレンを溶媒として用い、トリメチルシリルプロミド、トリメチルシリルヨージドを用いるか、トリメチルシリルクロリドと臭  
10 化ナトリウム、またはヨウ化ナトリウムを作用させることもできる。反応温度は0℃～常温下に行うことが好ましい。

また、各一般式中の $X$ が $SO$ 、 $SO_2$ である化合物は、対応する $X$ が $S$ である化合物を酸化することによっても製造することができる。

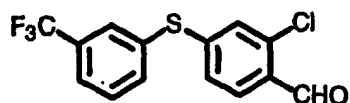
- 反応は1, 4-ジオキサン、 $DMSO$ 、 $DMF$ 、 $THF$ 、塩化メチレン、クロ  
15 ロホルムなどを反応溶媒として用い、酸化剤として過マンガン酸カリウムや $m$ -クロロ過安息香酸、過酸化水素水を用い、0℃～加熱還流下にて、好適には常温にて行うことができる。

#### 実施例

- 次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定さ  
20 れるものではない。

#### <参考例1>

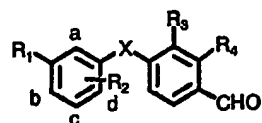
2-クロロ-4-[(3-トリフルオロメチル)フェニルチオ]ベンズアルデ  
ヒド



2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (1.15g)、3-(トリフルオロ  
メチル)チオフェノール (1.33g) のDMF (20mL) 溶液に炭酸カリウム  
(2.76g) を加え 120℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチル  
5 にて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。  
溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢  
酸エチル=10：1) にて精製した。目的物 (1.96g) を淡黄色油状物として得た。  
<参考例 2～5 7>

以下、種々のチオフェノール及びフェノールを用い、上記参考例 1 と同様な方  
10 法によって表 1 に示す化合物を合成した。

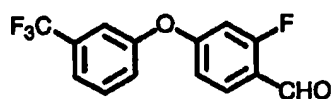
表 1



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
2	Cl	c-Cl	H	Cl	O	30	i-PrO	c-iPr	H	Cl	O
3	t-Bu	H	H	H	O	31	i-PrO	c-iPr	H	H	O
4	Me	H	H	H	O	32	PhO	H	H	Cl	O
5	i-Pr	c-i-Pr	H	Cl	O	33	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	O
6	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	O	34	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	O
7	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	H	O	35	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SMe	O
8	CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	36	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	O
9	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	O	37	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	O
10	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	O	38	PhCH <sub>2</sub> O	c-Cl	H	Cl	O
11	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	O	39	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	O
12	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	O	40	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Ph	O
13	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	41	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O
14	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O	42	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	H	O
15	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	43	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	i-Pr	O
16	CF <sub>3</sub>	b-Cl	H	H	O	44	MeO	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O
17	CF <sub>3</sub>	a-Cl	H	H	O	45	MeS	H	H	H	O
18	CF <sub>3</sub>	d-Cl	H	H	O	46	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	H	O
19	CF <sub>3</sub>	c-MeO	H	Cl	O	47	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	Cl	O
20	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	O	48	Cl	c-Cl	H	H	S
21	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	49	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
22	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O	50	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	S
23	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	51	CF <sub>3</sub>	H	H	H	S
24	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	O	52	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	S
25	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	O	53	MeO	H	H	Cl	S
26	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	O	54	MeO	H	H	H	S
27	CF <sub>3</sub>	c-NO <sub>2</sub>	H	H	O	55	MeO	H	H	CF <sub>3</sub>	S
28	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	O	56	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O
29	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	O	57	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	i-Pr	O

&lt;参考例 58&gt;

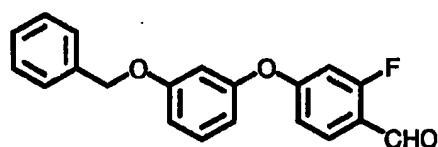
2-フルオロ-4-[(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアルデヒド



- 3-（トリフルオロメチル）フェニルホウ酸（1.03g）、2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド（760mg）を塩化メチレン（20mL）に溶解し攪拌下、酢酸銅（985mg）、モレキュラーシーブス 4A（800mg）、トリエチルアミン（3.76mL）を加えた。6時間後、さらに24時間後酢酸銅を同量追加し、48時間攪拌後不溶物を濾去し濾液を水にあげ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1後2：1）にて精製した。目的物（265mg）を黄色油状物として得た。

<参考例 59>

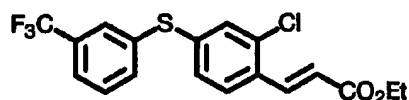
- 10 4-〔（3-ベンジルオキシ）フェノキシ〕-2-フルオロベンズアルデヒド



3-ベンジルオキシフェニルホウ酸と2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い参考例 58 と同様な方法によって目的物を無色油状物として得た。

<参考例 60>

- 15 2'-クロロ-4'-〔（3-トリフルオロメチル）フェニルチオ〕ケイヒ酸エチル



- アルゴンガス気流下、0℃にてジエチルホスホノ酢酸エチル（1.35mL）のTHF（30mL）溶液に60%水素化ナトリウム（272mg）を加えて30分攪拌後、参考例 1 の化合物（1.96g）のTHF（15mL）溶液を滴下した。同温にて2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム



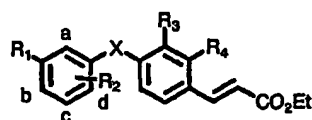
クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製した。目的物（1.72g）を無色油状物として得た。

<参考例 61～118>

参考例 2～59 の化合物を用い上記参考例 60 と同様な方法によって表 2 に示す

5 化合物を合成した。

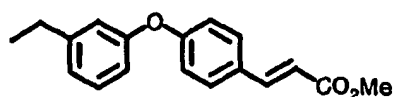
表2



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
61	Cl	c-Cl	H	Cl	O	90	i-PrO	c-iPr	H	Cl	O
62	t-Bu	H	H	H	O	91	i-PrO	c-iPr	H	H	O
63	Me	H	H	H	O	92	PhO	H	H	Cl	O
64	i-Pr	c-i-Pr	H	Cl	O	93	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	O
65	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	O	94	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	O
66	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	H	O	95	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SM <sub>e</sub>	O
67	CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	96	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	O
68	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	O	97	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	O
69	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	O	98	PhCH <sub>2</sub> O	c-Cl	H	Cl	O
70	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	O	99	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	O
71	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	O	100	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Ph	O
72	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	101	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O
73	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O	102	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	H	O
74	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	103	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	i-Pr	O
75	CF <sub>3</sub>	b-Cl	H	H	O	104	MeO	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O
76	CF <sub>3</sub>	a-Cl	H	H	O	105	MeS	H	H	H	O
77	CF <sub>3</sub>	d-Cl	H	H	O	106	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	H	O
78	CF <sub>3</sub>	c-MeO	H	Cl	O	107	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	Cl	O
79	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	O	108	Cl	c-Cl	H	H	S
80	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	109	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
81	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O	110	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	S
82	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	111	CF <sub>3</sub>	H	H	H	S
83	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	112	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	S
84	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	113	MeO	H	H	Cl	S
85	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	114	MeO	H	H	H	S
86	CF <sub>3</sub>	H	H	F	O	115	MeO	H	H	CF <sub>3</sub>	S
87	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	F	O	116	CF <sub>3</sub>	c-NO <sub>2</sub>	H	H	O
88	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	O	117	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O
89	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	O	118	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	i-Pr	O

<参考例 119>

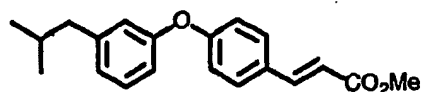
## 4' - (3-エチルフェノキシ) ケイヒ酸メチル



- 3-エチルフェノール (1.13g)、4'-フルオロケイヒ酸メチル (834mg) の DMF (50mL) 溶液に炭酸カリウム (1.92g) を加え 140℃ にて 8 時間加熱撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30：1) にて精製した。目的物 (540mg) を黄色油状物として得た。

## &lt;参考例 120&gt;

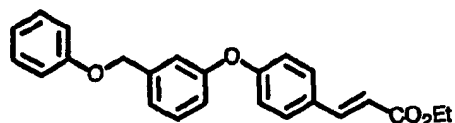
## 10 4' - (3-イソブチルフェノキシ) ケイヒ酸メチル



- 3-イソブチルフェノール (451mg)、4'-フルオロケイヒ酸メチル (541mg) の DMF (10mL) 溶液に炭酸カリウム (622mg) を加え 140℃ にて 8 時間加熱撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30：1) にて精製した。目的物 (278mg) を黄色油状物として得た。

## &lt;参考例 121&gt;

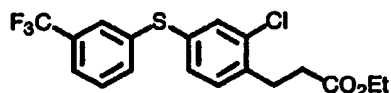
## 4' - [(3-フェノキシメチル) フェノキシ] ケイヒ酸エチル



- 参考例 63 の化合物 (2.82g) を四塩化炭素 (50mL) に溶解し、N-ブロモコ  
 ハク酸イミド (2.31g) を加え光照射下に加熱攪拌した。24 時間後、溶媒を減  
 圧留去し、残渣を酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫  
 酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマ  
 5 トグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6：1) にて精製し、4'-[(3-ブ  
 ロモメチル) フェノキシ] ケイヒ酸エチル (1.30g) を黄色油状物として得た。  
 得られたブロモ体 (1.24g) の DMF (25mL) 溶液にフェノール (380mg)、炭  
 酸カリウム (500mg) を加え 60℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エ  
 チルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し  
 10 た。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ  
 ン：酢酸エチル=4：1) にて精製した。目的物 (1.30g) を無色油状物として  
 得た。

<参考例 122>

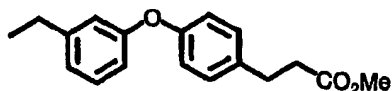
- 2'-クロロ-4'- (3-トリフルオロメチルフェニルチオ) ジヒドロケイ  
 15 ヒ酸エチル



- 参考例 60 の化合物 (1.72g) をエタノール (70mL) に溶解し 0℃ にて攪拌下、  
 塩化ピスマス (703mg) を加えた。水素化ホウ素ナトリウム (673mg) を少量ず  
 つ加えた後、同温にて 1 時間、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に氷水を加え析  
 20 出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食  
 塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的  
 物 (1.50g) を無色油状物として得た (方法 A)。

<参考例 123>

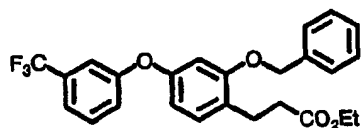
- 4'- (3-エチルフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸メチル



参考例 119 の化合物 (540mg) をエタノール (20mL) に溶解し、10% -Pd/C (80.0mg) を加え水素気流下、室温にて 3 時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し目的物を無色油状物として得た (方法 B)。

5 <参考例 124>

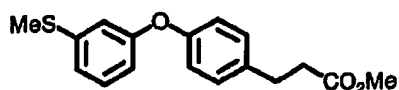
2' -ベンジルオキシ-4' -[(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチル



参考例 70 の化合物 (2.29g) を酢酸エチル (30mL) に溶解し、5% -Pd/C-エチレンジアミン錯体 (230mg) を加え水素気流下、室温にて 3.5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、目的物 (2.30g) を淡黄色油状物として得た (方法 C)。

<参考例 125>

4' -[(3-メチルチオ)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸メチル



15

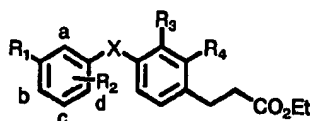
アルゴンガス気流下、参考例 105 の化合物 (4.07g) をメタノール (50mL) に溶解し 10℃にて攪拌下に、マグネシウム (1.00g) を加えた。同温にて 3 時間攪拌後、希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (3.70g) を無色油状物として得た (方法 D)。

20

<参考例 126~182>

参考例 61～69、71～104、106～116、117～118、120～121 の化合物を用い、上記と同様な方法によって表 3 に示す化合物を合成した。

表3

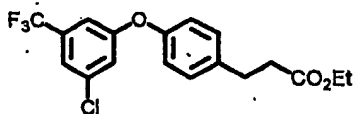


参考例	R1	R2	R3	R4	X	方法	参考例	R1	R2	R3	R4	X	方法
126	Cl	c-Cl	H	Cl	O	A	155	i-PrO	c-iPr	H	Cl	O	C
127	t-Bu	H	H	H	O	B	156	i-PrO	c-iPr	H	H	O	B
128	Me	H	H	H	O	B	157	PhO	H	H	Cl	O	A
129	i-Pr	c-i-Pr	H	Cl	O	A	158	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	O	A
130	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	O	B	159	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	O	A
131	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	H	O	B	160	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SMe	O	A
132	CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	B	161	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	O	A
133	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	O	B	162	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	O	A
134	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	O	B	163	PhCH <sub>2</sub> O	c-Cl	H	Cl	O	A
135	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	O	B	164	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	O	A
136	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	B	165	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Ph	O	A
137	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O	B	166	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	A
138	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	B	167	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	H	O	A
139	CF <sub>3</sub>	b-Cl	H	H	O	A	168	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	i-Pr	O	A
140	CF <sub>3</sub>	a-Cl	H	H	O	A	169	MeO	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O	B
141	CF <sub>3</sub>	d-Cl	H	H	O	A	170	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	H	O	A
142	CF <sub>3</sub>	c-MeO	H	Cl	O	B	171	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	Cl	O	A
143	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	O	A	172	Cl	H	H	H	S	D
144	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	B	173	CF <sub>3</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S	A
145	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	H	O	B	174	CF <sub>3</sub>	c-Me	H	H	S	D
146	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	A	175	CF <sub>3</sub>	H	H	H	S	A
147	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	B	176	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	S	A
148	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	B	177	MeO	H	H	Cl	S	A
149	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	A	178	MeO	H	H	H	S	A
150	CF <sub>3</sub>	H	H	F	O	B	179	MeO	H	H	CF <sub>3</sub>	S	A
151	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	F	O	A	180	i-Bu	H	H	H	O	B
152	PhOCH <sub>2</sub>	H	H	H	O	A	181	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O	A
153	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	O	A	182	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	iPr	O	A
154	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	O	A							

D=Methyl ester

# <参考例 183>

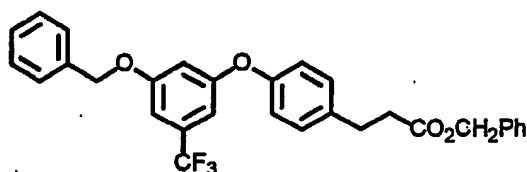
- 5      4'-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸  
エチル



- 参考例 116 の化合物を用い参考例 124 と同様な方法で反応させ、4'-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチルを得た後、この化合物 (1.27g) の MeCN (15mL) 溶液を、塩化銅 (725mg)、tBuONa (0.51mL) の MeCN (40mL) 溶液に加えた。室温にて 3 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルにて抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) にて精製後、目的物 (1.10g) を淡黄色油状物として得た。

<参考例 184>

- 10 4'-[3-ベンジルオキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸ベンジル

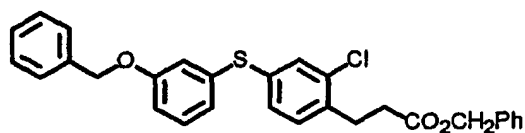


- 参考例 169 の化合物 (840mg) を塩化メチレン (20mL) に溶解し 0℃にて攪拌下に、1 mol/L-三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (3.42mL) を滴下し、その後室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、4'-[3-(トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸 (750mg) を淡褐色粉末として得た。得られた粉末を DMF (50mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.04g)、ベンジルブロミド (0.602mL) を加え室温にて 8 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に

洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を褐色油状物として得た。

<参考例 185>

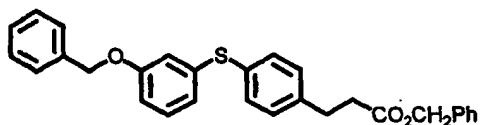
- 4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロジヒドロケイヒ酸ベン  
5   ンジル



参考例 177 の化合物を用い上記参考例 184 と同様に行い、目的物を黄色油状物として得た。

<参考例 186>

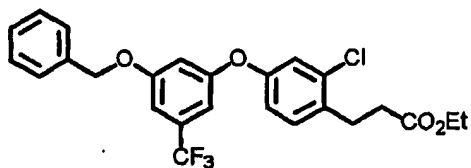
- 10   4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - ジヒドロケイヒ酸ベンジル



参考例 178 の化合物を用い上記参考例 184 と同様に行い、目的物を黄色油状物として得た。

<参考例 187>

- 15   4' - [3 - ベンジルオキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 2' -  
クロロジヒドロケイヒ酸エチル

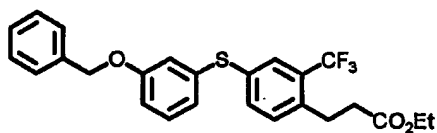


参考例 142 の化合物を参考例 184 の場合と同様な操作で 2' - クロロ - 4' - (3 - トリフルオロメチル - 5 - ヒドロキシフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸を得

た後、このケイヒ酸 (1.47g) をエタノール (10mL) に溶解し、0℃にて攪拌下に塩化チオニル (3 mL) を滴下した。同温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝10：1 後 6：1) にて精製後、2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸エチル (1.38g) を無色油状物として得た。得られたエステルを炭酸カリウム、ベンジルブロミドを用い参考例184の場合と同様にしてベンジルエーテル化し、目的物を無色油状物として得た。

<参考例 188>

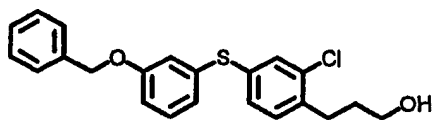
4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-トリフルオロメチルジヒドロケイヒ酸エチル



参考例 179 の化合物を上記参考例 187 の場合と同様にして、目的物を無色油状物として得た。

<参考例 189>

4'-[(3-ベンジルオキシ)フェニルチオ]-2'-クロロジヒドロシナミルアルコール



参考例 185 の化合物 (7.40g) を THF (100mL) に溶解し、0℃にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (500mg) を加えた。10 分後、20%NaOH 水溶液を加え、析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、



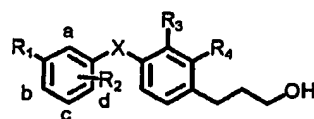
飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (6.37g) を無色油状物として得た。

<参考例 190~251>

参考例 122~141、143~168、170~177、180~188 の化合物を用い、上記参考

5 例 189 と同様な方法によって表 4 に示す化合物を合成した。

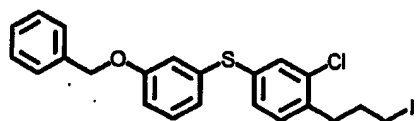
表 4



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
190	Cl	o-Cl	H	Cl	O	221	i-PrO	o-iPr	H	Cl	O
191	t-Bu	H	H	H	O	222	i-PrO	o-iPr	H	H	O
192	Me	H	H	H	O	223	PhO	H	H	Cl	O
193	i-Pr	o-iPr	H	Cl	O	224	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	O
194	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	O	225	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	O
195	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	H	O	226	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SM <sub>e</sub>	O
196	CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	227	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	O
197	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	O	228	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	O
198	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	O	229	PhCH <sub>2</sub> O	o-Cl	H	Cl	O
199	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	O	230	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	O
200	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	231	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Ph	O
201	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	O	232	PhCH <sub>2</sub> O	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O
202	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	233	PhCH <sub>2</sub> O	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	H	O
203	CF <sub>3</sub>	b-Cl	H	H	O	234	PhCH <sub>2</sub> O	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	i-Pr	O
204	CF <sub>3</sub>	a-Cl	H	H	O	235	PhCH <sub>2</sub> O	o-CF <sub>3</sub>	H	H	O
205	CF <sub>3</sub>	d-Cl	H	H	O	236	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	H	O
206	CF <sub>3</sub>	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	237	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	Cl	O
207	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	O	238	Cl	H	H	H	S
208	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	239	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
209	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	O	240	CF <sub>3</sub>	o-Me	H	H	S
210	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	241	CF <sub>3</sub>	H	H	H	S
211	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	242	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	S
212	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	243	MeO	H	H	Cl	S
213	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	244	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	S
214	CF <sub>3</sub>	H	H	F	O	245	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	S
215	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	F	O	246	i-Bu	H	H	H	O
216	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	S	247	PhOCH <sub>2</sub>	H	H	H	O
217	Et	H	H	H	O	248	CF <sub>3</sub>	o-Cl	H	H	O
218	CF <sub>3</sub>	H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	249	MeS	H	H	H	O
219	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	O	250	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O
220	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	O	251	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	i-Pr	O

## &lt;参考例 252&gt;

4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロージヒドロシンナ  
ミルヨージド

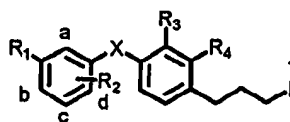


- 5 参考例 189 の化合物 (1.38g) を THF (20mL) に溶解し、0℃にて攪拌下イミダゾール (545mg)、トリフェニルホスフィン (2.10g)、ヨウ素 (2.00g) を加えた。同温にて 2 時間、室温にて 1.5 時間攪拌後、イミダゾール (160mg)、トリフェニルホスフィン (600mg)、ヨウ素 (500mg) を追加した。そのまま一晩攪拌した後、反応液に水を加えた後、チオ硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。
- 10 溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：1) にて精製した。目的物 (1.55g) を無色油状物として得た。

## &lt;参考例 253～314&gt;

- 参考例 190～251 の化合物を用い、上記参考例 252 と同様な方法によって表 5 に
- 15 示す化合物を合成した。

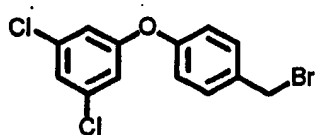
表5



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
253	Cl	o-Cl	H	Cl	O	284	i-PrO	o-iPr	H	Cl	O
254	t-Bu	H	H	H	O	285	i-PrO	o-iPr	H	H	O
255	Me	H	H	H	O	286	PhO	H	H	Cl	O
256	i-Pr	o-iPr	H	Cl	O	287	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	O
257	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	O	288	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	O
258	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	H	O	289	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SMe	O
259	CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	290	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	O
260	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	O	291	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	O
261	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	O	292	PhCH <sub>2</sub> O	o-Cl	H	Cl	O
262	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	O	293	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	O
263	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	294	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Ph	O
264	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	O	295	PhCH <sub>2</sub> O	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O
265	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	296	PhCH <sub>2</sub> O	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	H	O
266	CF <sub>3</sub>	b-Cl	H	H	O	297	PhCH <sub>2</sub> O	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	i-Pr	O
267	CF <sub>3</sub>	a-Cl	H	H	O	298	PhCH <sub>2</sub> O	o-CF <sub>3</sub>	H	H	O
268	CF <sub>3</sub>	d-Cl	H	H	O	299	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	H	O
269	CF <sub>3</sub>	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	300	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	Cl	O
270	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	O	301	Cl	H	H	H	S
271	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	302	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
272	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	O	303	CF <sub>3</sub>	o-Me	H	H	S
273	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	304	CF <sub>3</sub>	H	H	H	S
274	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	305	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	S
275	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	306	MeO	H	H	Cl	S
276	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	307	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	S
277	CF <sub>3</sub>	H	H	F	O	308	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	S
278	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	F	O	309	i-Bu	H	H	H	O
279	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	S	310	PhOCH <sub>2</sub>	H	H	H	O
280	Et	H	H	H	O	311	CF <sub>3</sub>	o-Cl	H	H	O
281	CF <sub>3</sub>	H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	312	MeS	H	H	H	O
282	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	O	313	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O
283	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	O	314	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	i-Pr	O

&lt;参考例 315&gt;

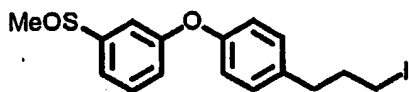
4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) ベンジルブロミド



3, 5-ジクロロフェノールと4-フルオロベンズアルデヒドを用い、参考例1と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを得た後、水素化アルミニウムリチウムのかわりに水素化ホウ素ナトリウムを用い、参考例189と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンジルアルコールを得た。得られたアルコール(2.03g)、四臭化炭素(2.75g)の塩化メチレン(30mL)溶液を0℃にて攪拌下、トリフェニルホスフィン(2.17g)を加えた。0℃にて1時間、室温にて30分攪拌後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1)にて精製した。目的物(3.12g)を無色油状物として得た。

#### 10 <参考例 316>

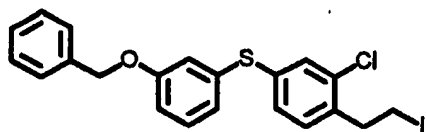
1-ヨードプロピル-4-[(3-メタンсульフィニル)フェノキシ]ベンゼン



参考例 312 の化合物(1.80g)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、0℃攪拌下、m-クロロ過安息香酸(770mg)を少量ずつ加えた。同温にて1時間、室温にて24時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1後1：2)にて精製した。目的物(1.29g)を黄色油状物として得た。

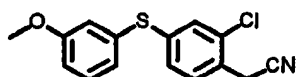
#### 20 <参考例 317>

4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェネチルヨージド



<参考例 317-1>

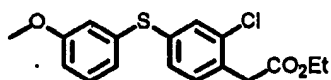
2'-クロロ-4'-(3-メトキシフェニルチオ)ベンジルシアニド



- 5 参考例 53 の化合物を参考例 189 と同様に処理しアルコール体を得た後、アルコール (5.64g) を塩化メチレン (100mL) に溶解し三臭化リン (2.25mL) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌後氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。得られた油状物、シアン化カリウム (1.56g) の DMSO (25mL)、水
- 10 (10mL) 溶液を 90℃にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 10：1) にて精製した。目的とするシアノ体 (3.81g) を淡黄色油状物として得た。

15 <参考例 317-2>

2'-クロロ-4'-(3-メトキシフェニルチオ)フェニル酢酸エチル



- 上記シアノ体 (3.81g)、水酸化カリウム (3.68g) のエタノール (80mL)、水 (10mL) 溶液を 6 時間加熱還流した。冷後不溶物を濾去し、濾液を希塩酸で
- 20 中和した。酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣にエタノール (50mL)、塩化チオ

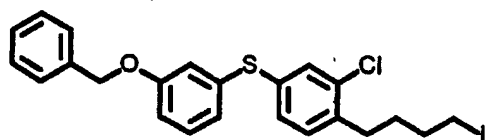
ニル (2mL) を加え室温にて1時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製した。エチルエステル体 (3.89g) を無色油状物として得た。

<参考例 317-3>

- 5 4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェネチルヨージド  
上記エチルエステルを参考例 187 と同様に反応させ 4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェニル酢酸エチルを得た後、参考例 189 と同様に還元しアルコール体を得た。ついで、参考例 252 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

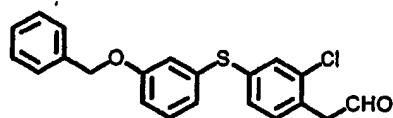
10 <参考例 318>

1 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 3 - クロロ - 4 - ヨードブチルベンゼン



<参考例 318-1>

- 15 4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェネチルアルデヒド

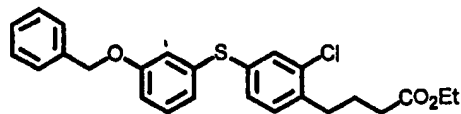


参考例 317-3 で得られる 4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェニル酢酸エチルをアルカリ加水分解後、N、O - ジメチルヒドロキシアミンと縮合させアミド体を得た後、参考例 189 と同様に還元し目的とする

- 20 アルデヒド体を黄色油状物として得た。

<参考例 318-2>

## 4-[ (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル] 酪酸エチル



上記 318-1 の化合物を参考例 60 と同様に反応させた後、参考例 122 と同様に不飽和結合を還元し目的とする酪酸エチル誘導体を得た。

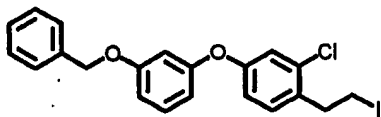
## 5 &lt;参考例 318-3&gt;

## 1-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-クロロ-4-ヨードブチルベンゼン

上記 318-2 の化合物を参考例 189 と同様に反応させアルコール体を得た後、参考例 252 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

## 10 &lt;参考例 319&gt;

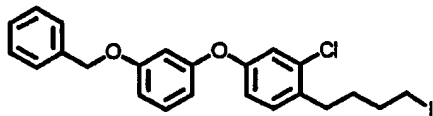
## 4'-[(3-ベンジルオキシ)フェノキシ]-2'-クロロフェネチルヨード



参考例 56 の化合物を用い前記参考例 317 と同様に反応させ、目的物を黄色油状物として得た。

## &lt;参考例 320&gt;

## 4-[(3-ベンジルオキシ)フェノキシ]-2-クロロ-1-ヨードブチルベンゼン

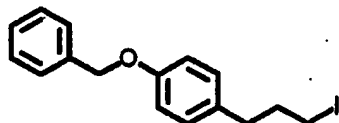


参考例 56 の化合物を用い、参考例 318 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

<参考例 321>

4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルヨージド

5

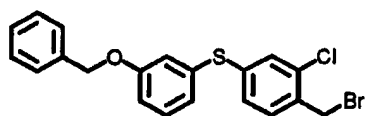


4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルアルコールを用い参考例 252 と同様に反応させ、目的物を黄色粉末として得た。

<参考例 322>

4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロベンジルブロミド

10

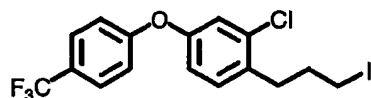


2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドのかわりに2-クロロ-4-フル  
 オロベンゾニトリルを用いて参考例 1 と同様に反応させ2-クロロ-4-(3-  
 メトキシフェニルチオ)ベンゾニトリルを得た後、参考例 317-2 と同様な方法  
 で反応させ加水分解し、引き続き参考例 187 と同様な方法にて、メトキシ基を  
 15 分解後、エステル化しベンジルエーテル化した後、参考例 189 と同様に反応さ  
 せアルコール体へ変換した。続いて参考例 315 と同様に四臭化炭素を用いて行  
 い目的物を無色油状物として得た。

<参考例 323>

2'-クロロ-4'-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ジヒドロシンナミ  
 20 ルヨージド





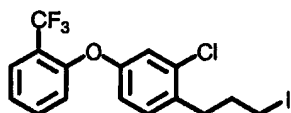
p-トリフルオロメチルフェノールを用い参考例 1 と同様な方法でアルデヒド  
 体を合成した。次にこのアルデヒドを参考例 60 と同様にして Horner-Emmons 反  
 応を行い、参考例 123 と同様にして還元後、参考例 189 と同様な手法でアルコ  
 5 ール体へ変換した。最後に参考例 252 と同様な方法でヨウ素化し目的物を無色  
 油状物として得た。

MS (EI+) : 440 ([M]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12-2.19 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.3Hz),  
 3.21 (2H, t, J=7.3Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz), 7.04-7.08 (3H, m),  
 10 7.23-7.27 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz).

#### <参考例 324>

2'-クロロ-4'-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ジヒドロシンナミ  
 ルヨージド



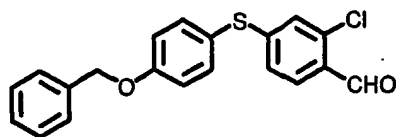
15 o-トリフルオロメチルフェノールを用い、参考例 232 と同様に反応させ目的  
 物を無色油状物として得た。

MS (EI+) : 440 ([M]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11-2.18 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.3Hz),  
 3.21 (2H, t, J=7.3Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz), 6.96 (1H, d, J=8.6Hz),  
 20 7.04 (1H, d, J=2.5Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.49 (1H, t, J=8.6Hz), 7.68 (1H,  
 d, J=8.0Hz).

#### <参考例 325>

4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロベンズアルデヒド

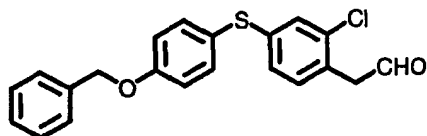


- p-ヒドロキシチオフェノール(2.12g)をN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)に溶解し、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (2.66g)および炭酸カリウム (4.64g)を加え、50℃にて2時間攪拌した。さらにベンジルブロミド(4.00mL)を加え 50℃にて1.5時間、70℃にて2.5時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。反応液に水を加え溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、目的物(5.70g)を無色固体として得た。

- <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.12(2H, s), 6.96-7.03(3H, m), 7.06 (2H, m), 7.38-7.50(6H, m), 8.56(1H, d, J=8.6Hz), 10.33(1H, s).

<参考例 326>

4' - (4-ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェネチルアルデヒド



- 氷冷下にて(Methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (8.28g) のテトラヒドロフラン (160mL)溶液にt-ブトキシカリウム(2.71g)を加え1時間攪拌し、上記参考例 325(5.70g)を加えて1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製し、ビニルエーテル体(6.50g)を淡黄色油状物として得た。このものをテトラヒドロフラン (90mL) に溶解し、6 mol/L-塩酸水溶液 (60mL)を加え 60℃にて5時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。反応液に水を加え溶媒を

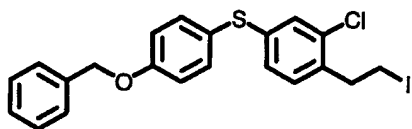
留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 9 :

1) にて精製し、目的物 (4.48g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (2H, d, J=1.8Hz), 5.09 (2H, s), 6.97-  
7.04 (3H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=1.8Hz), 7.32-7.46 (7H, m),  
5 9.72 (1H, t, J=1.8Hz).

#### <参考例 327>

4' - (4-ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェネチルヨージド

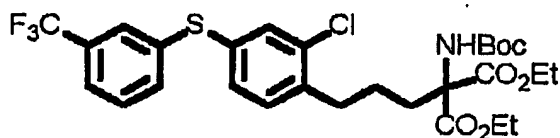


上記実施例 326 を用い、参考例 189 と同様な手法でアルコール体へ変換した  
10 後に参考例 252 と同様な方法でヨウ素化し目的物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22 (2H, t, J=7.3Hz), 3.30 (2H, t, J=7.3Hz),  
5.09 (2H, s) 6.96-7.02 (3H, m), 7.09 (2H, d, J=7.9Hz), 7.33-7.45 (7H, m).

#### <実施例 1>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフル  
15 オロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチ  
ル



アルゴン気流下、2-tert-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル  
(1.3mL) の THF (35mL)、DMF (4mL) 溶液に、室温にてナトリウム-  
20 tert-ブトキシド (490mg) を加えた。80℃にて 20 分攪拌した後室温にもどし、参  
考例 279 (1.55g) の化合物の THF (5mL) 溶液を滴下した。その後、5 時間加  
熱還流し、氷水に反応液をあけ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗

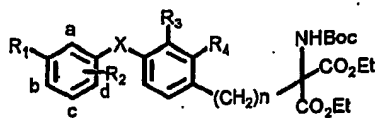
浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製した。目  
的物（1.87g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  .22-1.36 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.45-1.53 (2H, m),  
5 2.37 (2H, br), 2.74 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.23 (4H, m), 5.94 (1H, s), 7.16-  
7.21 (2H, m), 7.36-7.56 (5H, m).

#### <実施例2～67>

参考例に示した各種ハロゲン誘導体を用い、上記実施例1と同様な方法によっ  
て表6と表7に示す化合物を合成した。

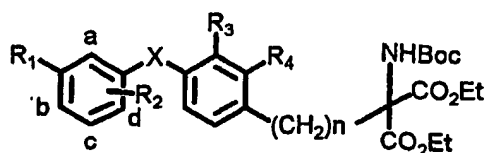
表 6



実施例	R1	R2	R3	R4	X	n	性状	収率 (%)
2	Cl	<i>o</i> -Cl	H	Cl	O	3	無色油状物	74
3	<i>t</i> -Bu	H	H	H	O	3	無色油状物	64
4	CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	3	無色油状物	100
5	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	O	3	無色油状物	100
6	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	O	3	無色油状物	100
7	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	O	3	無色油状物	100
8	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	92
9	CF <sub>3</sub>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	黄色油状物	47
10	CF <sub>3</sub>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	3	無色油状物	89
11	CF <sub>3</sub>	<i>b</i> -Cl	H	H	O	3	無色油状物	94
12	CF <sub>3</sub>	<i>o</i> -PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	3	無色油状物	91
13	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	O	3	無色油状物	83
14	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	90
15	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色油状物	97
16	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>o</i> -Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	3	無色油状物	95
17	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>o</i> -Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	100
18	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>o</i> -Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	3	無色油状物	98
19	<i>i</i> -PrO	<i>o</i> - <i>i</i> Pr	H	Cl	O	3	無色油状物	100
20	PhO	H	H	Cl	O	3	無色油状物	92
21	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	O	3	無色油状物	95
22	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	O	3	無色油状物	100
23	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SMe	O	3	無色油状物	-
24	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	O	3	無色油状物	100
25	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	O	3	無色油状物	72
26	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	S	2	淡黄色油状物	100
27	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	S	3	無色油状物	100
28	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	S	4	無色油状物	100
29	PhCH <sub>2</sub> O	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色油状物	99
30	Cl	H	H	H	S	3	無色油状物	82
31	CF <sub>3</sub>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	Cl	S	3	無色油状物	66
32	Et	H	H	H	O	3	無色油状物	100
33	SOMe	H	H	H	O	3	無色油状物	100
34	Cl	<i>o</i> -Cl	H	H	O	1	無色油状物	56
35	CF <sub>3</sub>	H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	3	無色油状物	100
36	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O	3	無色油状物	100
37	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	O	3	無色油状物	100
38	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	O	3	無色油状物	100
39	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	F	O	3	無色油状物	100
40	CF <sub>3</sub>	<i>a</i> -Cl	H	H	O	3	無色油状物	100

—は次工程とあわせて表8-10に示す

表 7

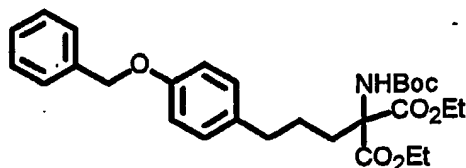


実施例	R1	R2	R3	R4	X	n	性状	収率 (%)
41	CF <sub>3</sub>	c-Cl	H	H	O	3	淡黄色油状物	41
42	CF <sub>3</sub>	d-Cl	H	H	O	3	淡黄色油状物	72
43	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	c-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	3	無色油状物	93
44	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O	2	無色油状物	-
45	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	O	4	無色油状物	-
46	CF <sub>3</sub>	H	H	F	O	3	無色油状物	100
47	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	H	O	3	無色油状物	-
48	PhCH <sub>2</sub> O	c-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	3	無色油状物	-
49	PhCH <sub>2</sub> O	c-Cl	H	Cl	O	3	無色油状物	100
50	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	100
51	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Ph	O	3	無色油状物	-
52	MeS	H	H	H	O	3	無色油状物	83
53	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	O	3	無色油状物	86
54	c-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	H	O	3	無色油状物	88
55	iPr	c-iPrO	H	H	O	3	無色油状物	95
56	iPr	c-iPr	H	Cl	O	3	無色油状物	66
57	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	H	O	3	無色油状物	-
58	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	Cl	O	3	無色油状物	-
59	i-Bu	H	H	H	O	3	無色油状物	76
60	PhOCH <sub>2</sub>	H	H	H	O	3	無色油状物	100
61	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	i-Pr	O	3	無色油状物	-
62	CF <sub>3</sub>	H	H	H	S	3	無色油状物	90
63	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	S	3	淡黄色油状物	53
64	CF <sub>3</sub>	c-Me	H	H	S	3	無色油状物	100
65	MeO	H	H	Cl	S	3	無色油状物	87
66	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	S	3	無色油状物	-
67	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	S	3	無色油状物	100
68	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	S	1	無色油状物	100

—は次工程とあわせて表8-10に示す

&lt;実施例 6 9&gt;

5-[ (4-ベンジルオキシ) フェニル] - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



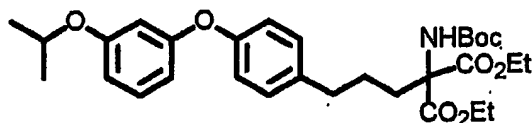
参考例 321 の化合物を用い実施例 1 と同様に反応させ、目的物を淡黄色油状

5 物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 1.44-1.47 (2H, m), 2.31 (2H, br s), 2.57 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.11-4.27 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.92 (1H, br s), 6.88 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29-7.43 (5H, m).

10 <実施例 70>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-イソプロポキシフェノキシ) フェニル] ペンタン酸エチル



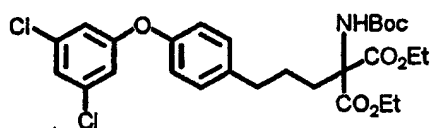
上記実施例 69 の化合物を参考例 123 と同様に接触還元し、得られたフェノール体 (850mg) を DMF (20mL) に溶解後、2-ヨードプロパン (0.2mL)、炭酸カリウム (500mg) を加え 60℃ にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1) にて精製した。目的物 (760mg) を無色油状物として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.31 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 1.45-1.52 (2H, m), 2.34 (2H, br), 2.61 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ),

4.17-4.27(4H, m), 4.50(1H, heptet, 5.9Hz), 5.94(1H, br s), 6.50-6.53(2H, m), 6.59-6.62(1H, m), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(1H, t, J=8.8Hz).

### <実施例 71>

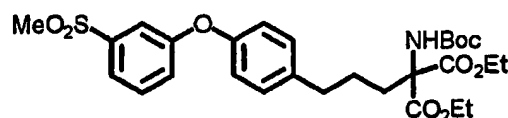
- 5 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



- 前記実施例 69 の化合物を参考例 123 と同様に接触還元し、得られたフェノール体 (1.27g) と 3, 5-ジクロロフェニルホウ酸 (1.18g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し攪拌下、酢酸銅 (676mg)、トリエチルアミン (0.86mL) を加えた。16 時間後、さらに 8 時間後酢酸銅を同量追加し、40 時間攪拌後不溶物を濾去し濾液を水にあげ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) にて精製し目的物 (333mg) を淡青色油状物として得た。

### <実施例 72>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-メタンスルホンフェノキシ)フェニル]ペンタン酸エチル



- 20 実施例 33 の化合物 (1.00g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (610mg) を加え室温にて 6 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エ

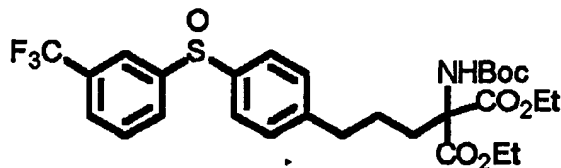


チルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製した。目的物（610mg）を無色油状物として得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(6H, t, J=7.3Hz), 1.42(9H, s), 1.47-1.56(2H, m), 2.34(2H, br), 2.64(2H, t, J=7.8Hz), 3.04(3H, s), 4.18-4.26(4H, m), 5.95(1H, br), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.17(2H, t, J=8.8Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.8Hz).

### <実施例 73>

- 10 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル)]フェニルペンタン酸エチル

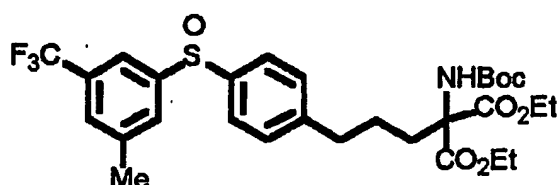


- 実施例 62 の化合物（1.50g）を塩化メチレン（80mL）に溶解し、0℃攪拌下、m-クロロ過安息香酸（450mg）を少量ずつ加えた。同温にて1時間、室温にて  
15 2時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製した。目的物（1.10g）を黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18-1.21(6H, m), 1.40(9H, s), 1.44-1.52(2H, m),  
20 2.30(2H, br), 2.66(2H, t, J=7.3Hz), 4.14-4.22(4H, m), 5.91(1H, br), 7.27(2H, d, J=8.3Hz), 7.56(2H, d, J=8.3Hz), 7.59(1H, t, J=8.3Hz), 7.69(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, d, J=8.3Hz), 7.95(1H, s).

### <実施例 74>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-トリフルオロメチル-5-メチルフェニルスルフィニル)]フェニルペンタン酸エチル



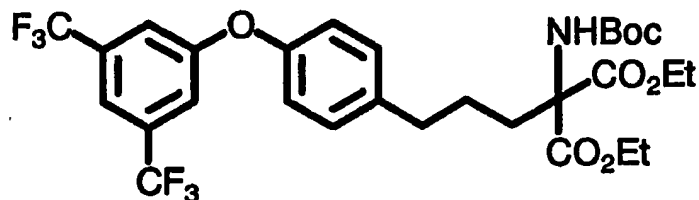
- 5 実施例 64 の化合物を用い、上記実施例 73 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 600 ( $[M+H]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18-1.22 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.46-1.50 (2H, m), 2.31 (2H, br), 2.45 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.14-4.22 (4H, m), 5.92 (1H, br s), 7.27 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, s).
- 10

<実施例 75> 実施例 9 の別途合成

5-[4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



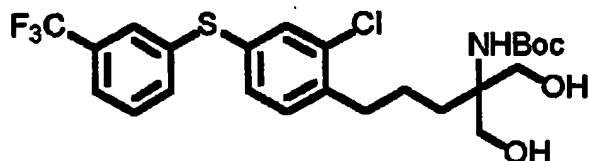
15

実施例 69 の化合物を参考例 123 と同様に接触還元し、得られたフェノール体を 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸と実施例 71 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

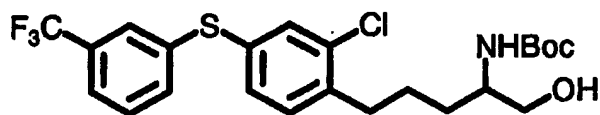
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 1.47-1.58 (4H, m), 2.36 (2H, br s), 2.66 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.18-4.26 (4H, m), 5.96 (1H, br s), 6.96 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, s), 7.55 (1H, s).

# 5 <実施例 76 及び 77>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール (実施例 76)



10 及び、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]ペンタン-1-オール (実施例 77)



実施例 1 の化合物 (1.87g) を THF (30mL) に溶解し、0℃にて攪拌下水素化ホウ素リチウム (675mg) を加えた。引き続きエタノール (5mL) を加え、室温まで徐々に昇温しながら一晩攪拌した後、反応液に氷水を加え有機溶媒を減圧留去した。残渣に 10%クエン酸水を加え pH 3 とした後、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、ジオール体 (1.10g)、モノオール体 (0.27g) を各々無色油状物として得た。

15

20

(実施例 76 の化合物)

FABMS : 520 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.62–1.65 (4H, m), 2.72 (2H, br),  
3.31 (2H, br), 3.57–3.62 (2H, m), 3.81–3.85 (2H, m), 4.93 (1H, s), 7.20–  
7.27 (3H, m), 7.38–7.55 (4H, m).

5 (実施例 77 の化合物)

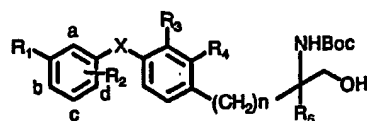
FABMS : 490 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.63–1.73 (4H, m), 2.72–2.78 (2H, m),  
3.57 (1H, br), 3.68–3.70 (2H, m), 4.61 (1H, br s), 7.20–7.22 (2H, m),  
7.39–7.55 (5H, m).

10 <実施例 78～184>

実施例 2～68、70～74 の化合物を用い。上記実施例 76 と同様な方法によって  
表 8 から表 10 に示す化合物を合成した。

表 8



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	性状	収率 (%)
78	Cl	o-Cl	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	79
79	Cl	o-Cl	H	Cl	H	O	3	無色油状物	12
80	t-Bu	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	78
81	t-Bu	H	H	H	H	O	3	無色油状物	15
82	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	74
83	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	O	3	無色油状物	17
84	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	76
85	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	H	O	3	無色油状物	5
86	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	45
87	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	H	O	3	無色油状物	17
88	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	68
89	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色油状物	16
90	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	41
91	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	O	3	無色油状物	22
92	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	72
93	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	3	黄色油状物	14
94	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	77
95	CF <sub>3</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	O	3	無色油状物	19
96	CF <sub>3</sub>	b-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色粉末	62
97	CF <sub>3</sub>	b-Cl	H	H	H	O	3	無色粉末	29
98	CF <sub>3</sub>	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	67
99	CF <sub>3</sub>	o-PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	H	O	3	無色油状物	12
100	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	84
101	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	O	3	無色油状物	15
102	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	72
103	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	O	3	無色油状物	18
104	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	80
105	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	3	無色油状物	16
106	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	71
107	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	O	3	無色油状物	11
108	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	54
109	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	O	3	無色油状物	13
110	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	61
111	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	o-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H	O	3	無色油状物	10
112	i-PrO	o-iPr	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	82
113	i-PrO	o-iPr	H	Cl	H	O	3	無色油状物	7
114	PhO	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	76
115	PhO	H	H	Cl	H	O	3	無色油状物	17
116	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	76
117	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	H	O	3	無色油状物	11
118	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	61
119	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Br	H	O	3	無色油状物	11
120	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SMe	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	(38)
121	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	SMe	H	O	3	無色油状物	(10)

括弧は前工程からの通算収率を示す

表 9

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	性状	収率 (%)
122	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	75
123	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Me	H	O	3	無色油状物	11
124	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	61
125	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Et	H	O	3	無色油状物	8
126	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	S	2	無色粉末	41
127	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	H	S	2	淡黄色油状物	11
128	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色粉末	65
129	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	H	S	3	無色油状物	26
130	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	S	4	無色油状物	76
131	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	H	S	4	無色油状物	15
132	PhCH <sub>2</sub> O	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	83
133	PhCH <sub>2</sub> O	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	H	H	O	3	無色油状物	10
134	Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色油状物	41
135	Cl	H	H	H	H	S	3	無色油状物	31
136	CF <sub>3</sub>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色アモルファス	66
137	CF <sub>3</sub>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	S	3	無色油状物	13
138	Et	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	76
139	Et	H	H	H	H	O	3	無色油状物	13
140	SOMe	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	67
141	SOMe	H	H	H	H	O	3	無色油状物	27
142	Cl	<i>o</i> -Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	1	無色アモルファス	56
143	Cl	<i>o</i> -Cl	H	H	H	O	1	無色粉末	24
144	CF <sub>3</sub>	H	H	PhCH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	64
145	CF <sub>3</sub>	H	H	PhCH <sub>2</sub> O	H	O	3	無色油状物	5
146	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	77
147	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	H	O	3	無色油状物	19
148	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	58
149	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	68
150	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	F	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	34
151	CF <sub>3</sub>	<i>a</i> -Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	57
152	CF <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	51
153	CF <sub>3</sub>	<i>d</i> -Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	37
154	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	46
155	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	2	無色粉末	(49)
156	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	4	無色油状物	(72)
157	CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	63
158	PhCH <sub>2</sub> O	<i>o</i> -PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	(45)
159	PhCH <sub>2</sub> O	<i>o</i> -PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	(17)
160	PhCH <sub>2</sub> O	<i>o</i> -Cl	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	61
161	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	83
162	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	Ph	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	(50)
163	MeS	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色粉末	56
164	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	98
165	<i>o</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	90
166	IPr	<i>o</i> -IPrO	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	72
167	IPr	<i>o</i> -IPr	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	33
168	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	(20)

括弧は前工程からの通算収率を示す

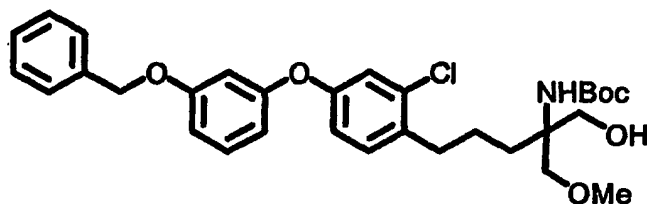
表 1 0

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	性状	収率 (%)
169	PhCH <sub>2</sub> S	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	(11)
170	i-Bu	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	92
171	PhOCH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	64
172	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	i-Pr	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	(62)
173	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色粉末	89
174	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	SO	3	無色アモルファス	71
175	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色油状物	51
176	CF <sub>3</sub>	c-Me	H	H	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色粉末	81
177	CF <sub>3</sub>	c-Me	H	H	CH <sub>2</sub> OH	SO	3	無色粉末	65
178	MeO	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色油状物	56
179	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色油状物	(45)
180	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	S	3	無色油状物	66
181	Cl	c-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	50
182	Cl	c-Cl	H	H	H	O	3	無色油状物	13
183	MeSO <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色アモルファス	78
184	i-PrO	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	O	3	無色油状物	68

括弧は前工程からの通算収率を示す

## &lt;実施例 185&gt;

5- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) - 2-クロロフェニル] - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルペンタン-1-オール



5

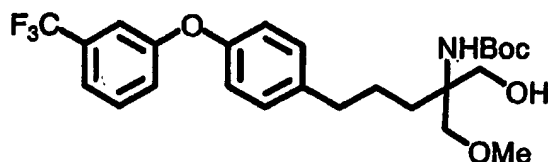
実施例 146 の化合物 (720mg) をアセトニトリル (20mL) に溶解し Ag<sub>2</sub>O (1.85g)、MeI (3 mL) を加え常温にて 7 日間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 3 : 1) にて精製し目的物 (310mg) を各々無色油状物として得た。

10 FABMS : 556 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.48-1.81 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=7.8Hz), 3.33 (1H, d, J=8.8Hz), 3.36 (3H, s), 3.57 (1H, d, 8.8Hz), 3.65 (2H, d, J=6.8Hz), 5.03 (2H, s), 5.10 (1H, br s), 6.59-6.62 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 7.00 (1H, d, J=2.4Hz), 7.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3Hz), 7.33-7.42 (5H, m).

<実施例 186>

2-tertブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチル-5-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ペンタン-1-オール



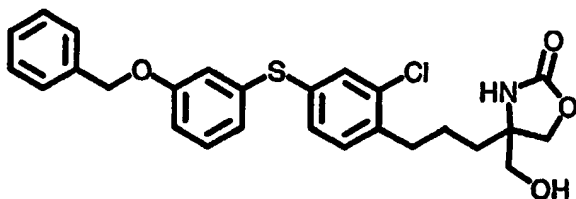
10 実施例 82 の化合物を用い上記実施例 185 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 484 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 1.48-1.83 (4H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 3.33 (1H, d, J=8.8Hz), 3.37 (3H, s), 3.58 (1H, d, 8.8Hz), 3.62 (2H, br s), 5.07 (1H, br s), 6.94 (2H, d, J=6.4Hz), 7.10-7.21 (4H, m), 7.30 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, t, J=7.8Hz).

<実施例 187>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-4-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン



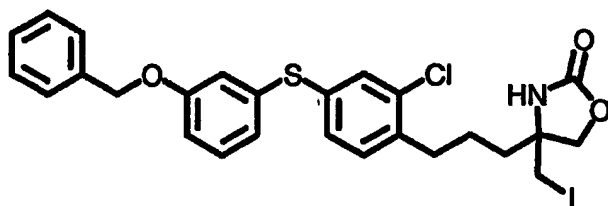


実施例 128 の化合物 (3.3 0g) を T H F (80mL) に溶解し、0℃にて 60%水素化ナトリウム (600mg) を加え、その後常温にて 24 時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1 後に酢酸エチルのみ) にて精製し、目的物 (2.37g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63-1.72 (4H, m), 2.74 (2H, t, J=6.8Hz), 3.51 (1H, d, J=11.2Hz), 3.58 (1H, d, J=11.2Hz), 4.09 (1H, d, J=8.8Hz), 4.24 (1H, d, J=8.8Hz), 5.02 (2H, s), 5.28 (1H, br s), 6.87-6.90 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.22-7.52 (7H, m).

#### <実施例 188>

4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]プロピル-4-ヨウドメチル-2-オキサゾリジノン



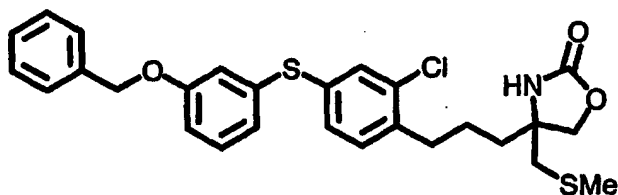
上記実施例 187 の化合物 (2.37g) のピリジン (30mL) 溶液に p-トルエンスルホンクロリド (1.33g) を加え常温にて 24 時間、60℃にてさらに 5 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸=1：1) にて精製し、スルホン酸エステル体 (2.14g) を無色油状物として得た。このスルホン酸エステル (2.14g) をアセトン (20mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (2.55g) を加え、10 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩

水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸＝１：１）にて精製し目的物（１．４７ｇ）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59-1.65 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=7.8Hz), 3.31 (2H, s), 4.19 (1H, d, J=9.3Hz), 4.21 (1H, d, J=9.3Hz), 5.02 (2H, s), 5.13 (1H, br s), 6.88 (1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.22-7.41 (7H, m).

# <実施例 189>

4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]プロピル-4-メチルチオメチル-2-オキサゾリジノン



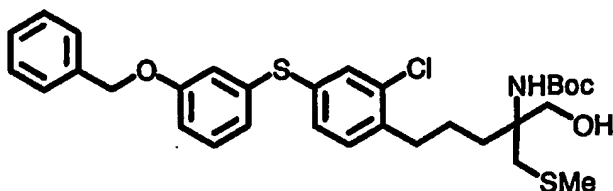
上記実施例 188 の化合物（１．４７ｇ）を THF（３０ｍＬ）に溶解し NaSMe（２１０ｍｇ）を加え常温にて２時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し目的物（１．２７ｇ）を無色油状物として得た。

FABMS : 514 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62-1.77 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (1H, d, J=13.2Hz), 2.74 (2H, t, J=7.3Hz), 2.78 (1H, d, J=13.2Hz), 4.15 (1H, d, J=9.0Hz), 4.20 (1H, d, J=9.0Hz), 5.03 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.87-6.90 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.22-7.41 (7H, m).

# <実施例 190>

5- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]-2-  
t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルチオメチルペンタン-1-オール



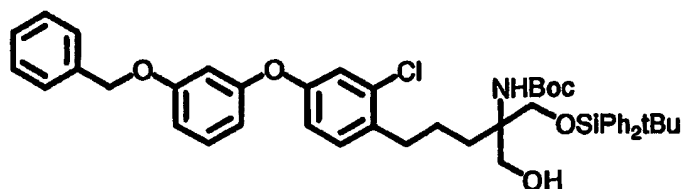
- 上記実施例 189 の化合物 (1.27g) をアセトニトリル (20mL) に溶解し、Boc<sub>2</sub>O  
5 (1.09g)、ジメチルアミノピリジン (100mg) を加え常温にて 30 分攪拌した。  
反応液を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢  
酸=4：1) にて精製しN-Boc-オキサゾリジノン体 (1.48g) を無色油状物  
として得た。このものをメタノール (20mL) に溶解し、炭酸セシウム (410mg)  
を加え常温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し希塩酸、  
10 水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸=2：1) にて精製し目的物  
(1.28g) を無色油状物として得た。

FABMS：588 ([M+H]<sup>+</sup>).

- <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.51-1.66 (3H, m), 1.82-1.85 (1H, m),  
15 2.15 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=7.3Hz), 2.75 (1H, d, J=13.4Hz), 2.90 (1H, d,  
J=13.4Hz), 3.69-3.70 (2H, m), 4.02 (1H, br), 4.99 (1H, br s), 5.02 (2H, s),  
6.86-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.21-7.41 (7H, m).

#### <実施例 191>

- 5- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) -2-クロロフェニル]-2-  
20 t-ブトキシカルボニルアミノ-2-t-ブチルジフェニルシロキシメチルペン  
タン-1-オール

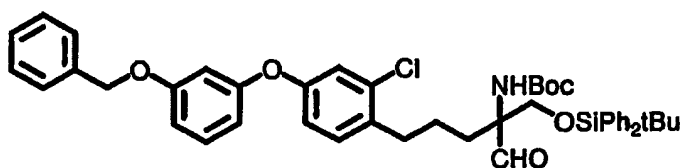


実施例 146 の化合物 (3.25g) を DMF (18mL) に溶解しジイソプロピルエチル  
 ルアミン (10.5mL)、 $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$  (1.73g) を加え、常温にて 8 時間攪拌した。  
 反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順に  
 5 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラ  
 ムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 1) にて精製し目的物  
 (1.64g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.49–1.82 (4H, m),  
 2.66 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.54 (1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 3.65–3.67 (2H, m), 3.74 (1H,  
 10 d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.59 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ),  
 6.63 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, dd,  $J=8.3,$   
 2.4Hz), 6.99 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  
 $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.31–7.45 (11H, m), 7.61–7.64 (4H, m).

#### <実施例 192>

15 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 2 -  
 t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - t - ブチルジフェニルシロキシメチルベン  
 タナール



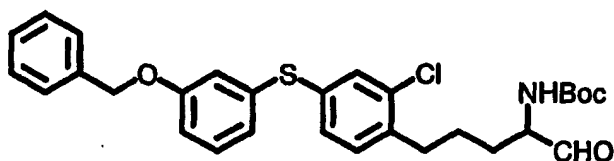
上記実施例 191 の化合物 (940mg) を DMF (10mL) に溶解し、ニクロム酸ピ  
 20 リジニウム (800mg) を加え常温にて 48 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸

エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、目的物（710mg）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.49-1.73 (4H, m),  
 5 2.64 (2H, br s), 3.84 (1H, d, J=10.3Hz), 4.13 (1H, d, J=10.3Hz), 5.03 (2H, s), 5.43 (1H, br s), 6.58 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.62 (1H, t, J=2.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3Hz), 7.30-7.43 (11H, m), 7.56-7.64 (4H, m), 9.36 (1H, s).

#### 10 <実施例 193>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノペンタナール

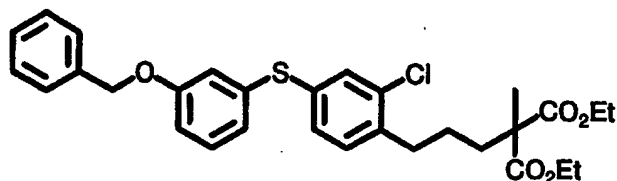


-78℃にて塩化メチレン（20mL）のオキザリルクロリド（1.0mL）溶液にDM  
 15 SO（1.7mL）の塩化メチレン（10mL）混液を加えた後、実施例 129 の化合物（5.59g）の塩化メチレン（20mL）溶液を滴下した。15 分後トリエチルアミン（7.2mL）を加えた。常温まで2時間攪拌し、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し目的物  
 20 （4.75g）を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 1.60-1.74 (3H, m), 1.96 (1H, br), 2.72-2.77 (2H, m), 4.28 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87-6.95 (3H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=7.8Hz), 7.28-7.52 (5H, m), 9.58 (1H, s).

## &lt;実施例 194&gt;

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルペンタン酸エチル



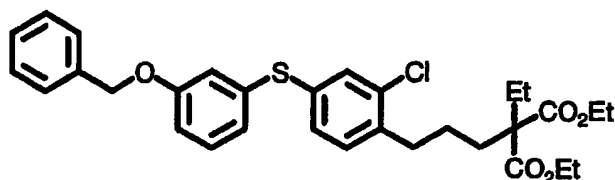
- 5 水素化ナトリウム (242mg) を DMF (5mL) に溶解し、ジエチルメチルマロン酸エステル (0.956mL) を加え 30 分間攪拌した。これに参考例 252 の化合物 (2.50g) の DMF (5mL) 溶液を加え 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン :
- 10 酢酸エチル = 20 : 1 → 10 : 1) で精製し、目的物 (2.74g) を黄色油状物として得た。

MS(EI) : 540 ( $[M]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, s), 1.52-1.60 (2H, m), 1.91-1.95 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.16 (4H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ),
- 15 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.31-7.40 (6H, m).

## &lt;実施例 195&gt;

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - エチルペンタン酸エチル



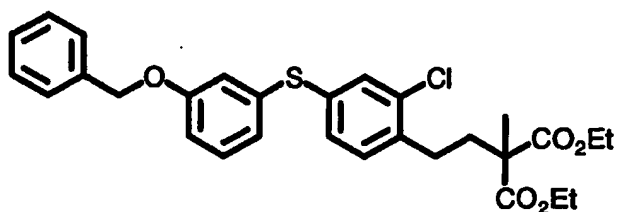
エチルマロン酸ジエチルを用い上記実施例 194 と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

MS(EI) : 554 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.22 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
 5 1.45-1.53 (2H, m), 1.89-1.97 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.16 (4H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.31-7.40 (6H, m).

#### <実施例 196>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2  
 10 - エトキシカルボニル - 2 - メチル酪酸エチル



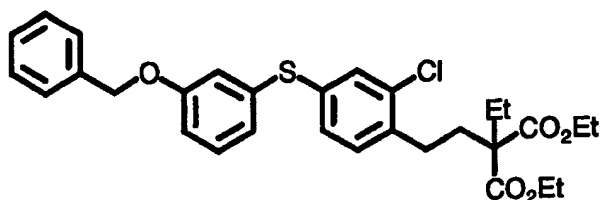
参考例 317 の化合物を用い、実施例 194 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI) : 526 ( $[M]^+$ ).

15  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.52 (3H, s), 2.10-2.14 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 4.20 (4H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 6.86-6.96 (3H, m), 7.15 (2H, s), 7.23 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.31-7.41 (6H, m).

#### <実施例 197>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2  
 20 - エトキシカルボニル - 2 - エチル酪酸エチル



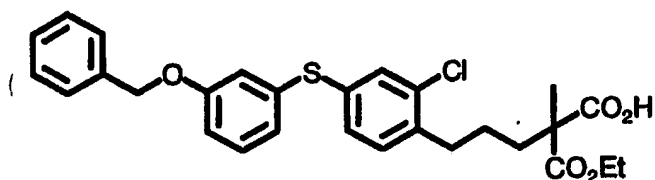
参考例 317 の化合物を用い、実施例 195 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 540 ( $[M]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.17 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.93 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.98-2.02 (2H, m), 2.45-2.51 (2H, m), 4.13 (4H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 6.92-7.01 (3H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=8.0, 1.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.41 (8H, m).

#### <実施例 198>

- 10 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルペンタン酸



- 実施例 194 の化合物 (2.74g) をエタノール (10mL) に溶解し、水酸化カリウム (330mg) を加え 50℃で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、2mol/L 塩酸を加えたのち酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1  $\rightarrow$  2 : 1) で精製し、目的物 (2.38g) を黄色油状物として得た。

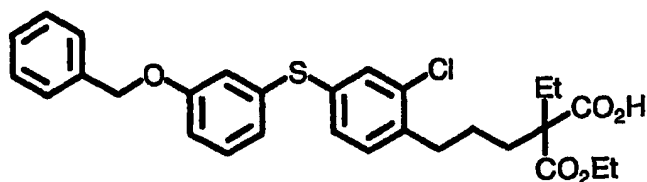
MS(EI) : 512 ( $[M]^+$ ).



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.47 (3H, s), 1.53-1.62 (2H, m), 1.92-2.03 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.31-7.40 (6H, m).

## 5 <実施例 199>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - エチルペンタン酸



実施例 195 の化合物を用い上記実施例 198 と同様に反応させ目的物を黄色油

10 状物として得た。

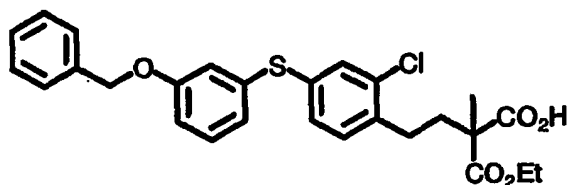
MS (EI) : 526 ( $[\text{M}]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.28 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.42-1.59 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 4.23-4.31 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m),

15 7.21-7.25 (1H, m), 7.30-7.40 (6H, m).

## <実施例 200>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - メチル酪酸



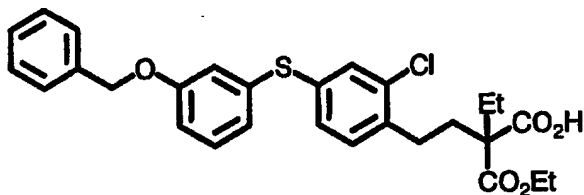
実施例 196 の化合物を用い、実施例 198 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI) : 499 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.57(3H, s), 2.11-2.19(2H, m), 2.69(2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 4.24(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.02(2H, s), 6.87-6.96(3H, m), 7.14(2H, s), 7.23(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.31-7.40(6H, m).

#### <実施例 201>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - エチル酪酸

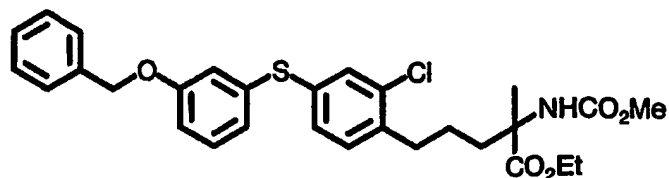


実施例 197 の化合物を用い、実施例 198 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.33(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.94-1.99(1H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.19-2.24(2H, m), 2.59-2.64(2H, m), 4.20-4.31(2H, m), 5.02(2H, s), 6.87-6.94(3H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.23(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29-7.40(6H, m).

#### <実施例 202>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルペンタン酸エチル



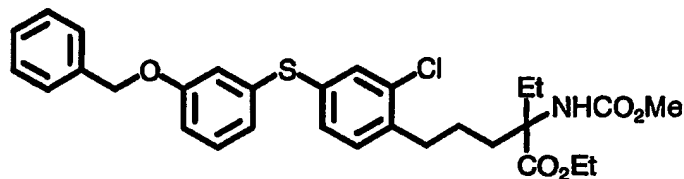
- 実施例 198 の化合物 (2.38g) をベンゼン (20mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.711mL) と DPPA (1.10mL) を加え、室温で 10 分間攪拌後還流させ 1 時間 30 分間攪拌した。これにメタノール (3.76mL) を 30 分間かけて加え、一
- 5 晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 → 5 : 1) で精製し、目的物 (2.04g) を黄色油状物として得た。

MS (EI) : 541 ( $[M]^+$ ).

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.36-1.40 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.56-1.65 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.15-4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.61 (1H, br s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.31-7.40 (6H, m).

### <実施例 203>

- 15 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン酸エチル



実施例 199 の化合物を用い実施例 202 と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

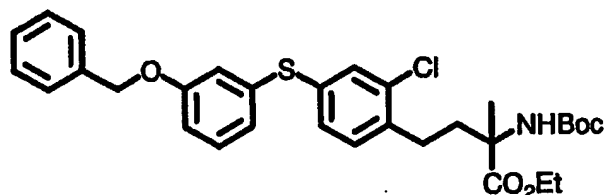
- 20 MS (EI) : 555 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.74 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
 1.28-1.32 (1H, m), 1.57-1.58 (1H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.34-2.44 (2H, m),  
 2.62-2.72 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.16-4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.78 (1H,  
 br s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.31-

5 7.40 (6H, m).

# <実施例 204>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2  
 -  $t$  - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチル酪酸エチル



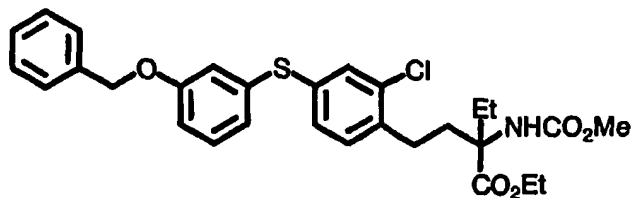
10 実施例 200 の化合物を用いメタノールのかわりに  $t$  - ブタノールを使用し、  
 実施例 202 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

FABMS : 569 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.58 (3H, s),  
 2.10 (1H, td,  $J=13.0, 4.9\text{Hz}$ ), 2.41 (1H, br), 2.53 (1H, td,  $J=13.0, 4.9\text{Hz}$ ),  
 15 2.67 (1H, td,  $J=13.0, 4.9\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s),  
 5.46 (1H, br s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t,  
 $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (6H, m).

# <実施例 205>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2  
 20 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノ酪酸エチル



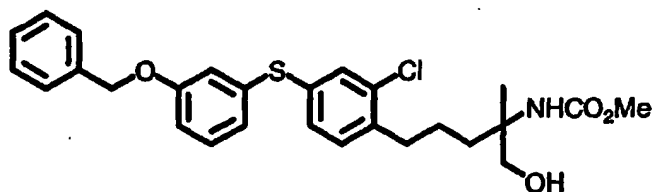
実施例 201 の化合物を用い実施例 202 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS (EI) : 541 ( $[M]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.75-1.80 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.36-2.49 (2H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.11-4.27 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.87 (1H, br), 6.86-6.93 (3H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.22 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (6H, m).

<実施例 206>

- 10 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン-1-オール



実施例 202 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

- 15 MS (EI) : 499 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (3H, s), 1.57-1.84 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59-3.69 (3H, m), 3.63 (3H, s), 4.71 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.30-7.41 (6H, m).

## &lt;実施例 207 および 208&gt;

(+)、および (-) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルペンタン - 1 - オール

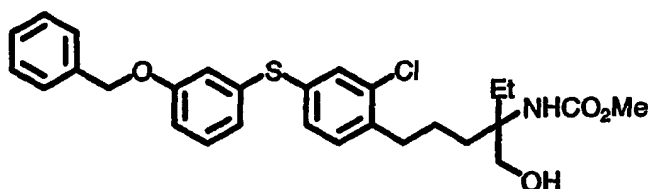
- 5 上記実施例 206 の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルセル OD, ヘキサン : イソプロパノール = 70 : 30、測定波長 : UV 254nm、流速 : 3mL/min) で光学分割した。

前溶出部分から  $[\alpha]^{24.0}_D +15^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の化合物 (実施例 207) を、

- 10 後溶出部分から  $[\alpha]^{24.7}_D -12^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の化合物 (実施例 208) を得た。

## &lt;実施例 209&gt;

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オール



15

実施例 203 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS (EI) : 513 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.51-1.73 (6H, m), 2.70

- 20 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.63 (3H, s), 3.65-3.70 (3H, m), 4.63 (1H, br s),

5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m),

7.30-7.40 (6H, m).

## &lt;実施例 210 および 211&gt;

(+)、および(−) − 5 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − エチル − 2 − メトキシカルボニルアミノペンタン − 1 − オール

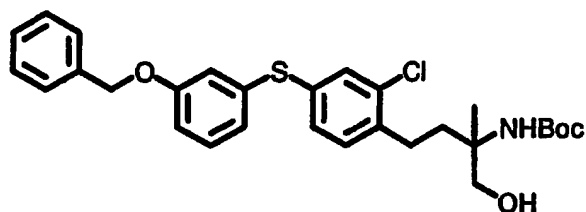
実施例 209 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルセル 0D, ヘキサン : イソプロパノール = 60 : 40、測定波長 : UV 254nm、流速 : 3mL/min）で光学分割した。

前溶出部分から  $[\alpha]^{25.6}_D +14^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 210) を、

後溶出部分から  $[\alpha]^{25.7}_D -15^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 211) を得た。

#### <実施例 212>

4 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − t − ブトキシカルボニルアミノ − 2 − メチルブタン − 1 − オール



実施例 204 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 527 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.82 (1H, td, J=13.0, 4.9Hz), 2.06 (1H, td, J=13.0, 4.9Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.68 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.15 (2H, s), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.32-7.40 (6H, m).

#### <実施例 213 および 214>

(+)、および(−) − 4 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − t − ブトキシカルボニルアミノ − 2 − メチルブタン − 1 − オール

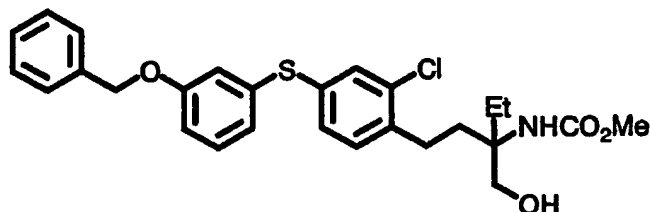
実施例 212 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルパック AD，ヘキサン：エタノール = 85：15、測定波長：UV 254nm、流速：3mL/min）で光学分割した。

前溶出部分から  $[\alpha]^{25.3}_D +4.6^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 213) を、

後溶出部分から  $[\alpha]^{25.6}_D -2.2^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 214) を得た。

#### <実施例 215>

4 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − エチル − 2 − メトキシカルボニルアミノブタン − 1 − オール



実施例 205 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 499 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.69 (2H, q, J=7.3Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, m), 4.77 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.86-6.95 (3H, m), 7.16 (2H, s), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.32-7.41 (6H, m).

#### <実施例 216 および 217>



(+)、および (−) − 4 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − エチル − 2 − メトキシカルボニルアミノブタン − 1 − オール

実施例 215 の化合物を実施例 213 および 214 と類似の分取条件にて光学分割

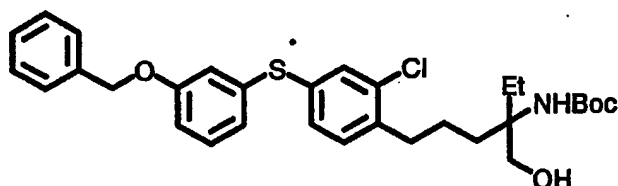
5 した。

前溶出部分から  $[\alpha]^{25.6}_D +11.1^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 216) を、

後溶出部分から  $[\alpha]^{26.1}_D -9.67^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 217) を得た。

10 <実施例 218>

5 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − ブトキシカルボニルアミノ − 2 − エチルペンタン − 1 − オール



実施例 199 の化合物を用い t-ブタノールをメタノールのかわりに使用し、

15 実施例 203 と同様に反応させた後、実施例 76 と同様に還元し目的物を無色油状物として得た。

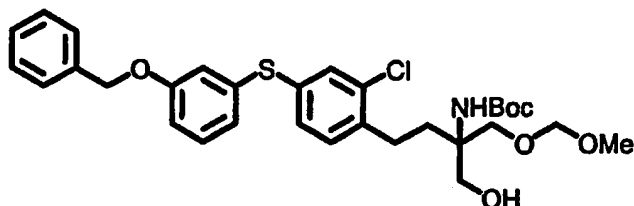
MS (EI): 555 ( $[M]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (3H, t, J=7.3Hz), 1.42 (9H, s), 1.55-1.72 (6H, m), 2.70 (2H, t, J=6.7Hz), 3.64-3.66 (2H, m), 4.49 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.82-6.95 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.41 (6H, m).

20

<実施例 219>

4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]-2-  
-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルオキシメチルブタン-1-  
-オール



- 5 実施例 126 の化合物 (4.00g) を塩化メチレン (100mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (1.54mL) を加え、0℃にてメトキシメチルクロリド (710mg) を滴下した。常温まで1日攪拌後、氷水を反応液に加え酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し目的物 (2.60g) を無色油状物として得た。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.54 (1H, d, J=9.8Hz), 3.77 (2H, d, J=6.1Hz), 3.79 (1H, d, J=9.8Hz), 3.99 (1H, br), 4.65 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.20 (1H, br s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=8.0Hz), 7.31-7.40 (6H, m).
- 15

<実施例 220 及び 221>

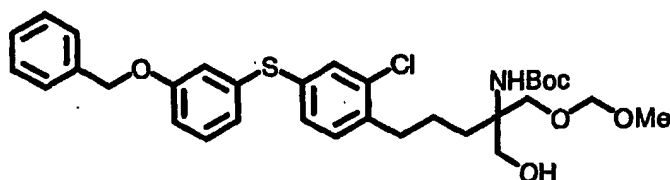
(+)、および (-) - 4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルオキシメチルブタン-1-オール

- 20 実施例 219 の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルパック AD-H, ヘキサン：エタノール = 85：15、測定波長：UV 254nm、流速：3mL/min) で光学分割した。

前溶出部分から無色油状物(実施例 220)を後溶出部分から無色油状物(実施例 221)を得た。

# <実施例 222>

5-〔4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-  
 5 ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルオキシメチルペンタン-1-オール

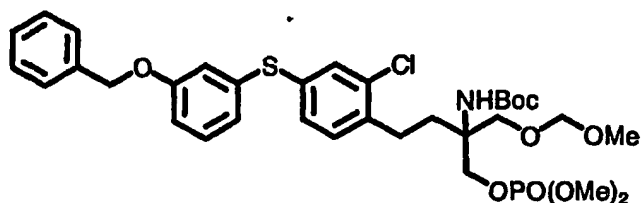


実施例 128 を用い実施例 219 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(9H, s), 1.56-1.68(3H, m), 1.81-1.84(1H, m),  
 10 2.67(2H, t, J=7.8Hz), 3.35(3H, s), 3.46(1H, d, J=9.8Hz), 3.66-3.68(2H, m), 3.71(1H, d, J=9.8Hz), 4.61(2H, s), 5.02(2H, s), 5.07(1H, br s), 6.87(1H, ddd, J=8.3, 2.5, 1.0Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.12-7.16(2H, m), 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 7.31-7.40(6H, m).

# <実施例 223>

15 4-〔4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-  
 t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルオキシメチル-1-ジメト  
 キシホスホリルオキシブタン



実施例 219 の化合物(860mg)、四臭化炭素(533mg)、ピリジン(2mL)の塩  
 20 化メチレン(2mL)溶液を0℃にて攪拌下、亜リン酸トリメチル(0.19mL)を加

え、常温まで5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し目的物（830mg）を無色油状物として得た。

5 FABMS： 696 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.95-2.03 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 3.74 (1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 3.78 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.22-4.29 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.97 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=7.9, 2.4\text{Hz}$ ), 6.91-6.95 (2H, m), 7.14 (2H, s), 7.23 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.31-7.40 (6H, m).

#### <実施例 224>

(-) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 1 - ジメトキシホスホリルオキシブタン

15 実施例 220 (前溶出部分) を用い上記実施例 223 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{26} -3.01^\circ$  ( $C = 0.93$ , クロロホルム).

#### <実施例 225>

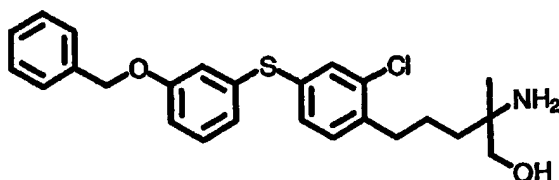
(+) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 1 - ジメトキシホスホリルオキシブタン

実施例 221 (後溶出部分) を用い実施例 223 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{26} +1.39^\circ$  ( $C = 1.03$ , クロロホルム).

25 <実施例 226>

(±) - 2 - アミノ - 5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - メチルペンタン - 1 - オール



実施例 206 の化合物 (527mg) を 5mol/L 水酸化カリウム水溶液 (2mL)、テトラヒドロフラン (2mL) およびメタノール (3mL) の混合溶媒に溶解し、還流させ 4 日間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノ化シリカゲル, 酢酸エチル : エタノール = 20 : 1) で精製し、目的物 (311mg) を薄黄色油状物として得た。

10 FABMS : 442 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, s), 1.37-1.67 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=7.3Hz), 3.29 (2H, q, J=9.2Hz), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.31-7.41 (6H, m).

#### <実施例 227>

15 (+) - 2 - アミノ - 5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - メチルペンタン - 1 - オール

実施例 207 の化合物 (前溶出部分) を用い上記実施例 226 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>2</sub>S · 1/3H<sub>2</sub>O として

20		C	H	N
	計算値	67.00	6.45	3.13
	実測値	67.03	6.51	3.20

$[\alpha]^{25.2}_D +2.0^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) .

<実施例 228>

(-) - 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール

- 5 実施例 208 の化合物 (後溶出部分) を用い実施例 226 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

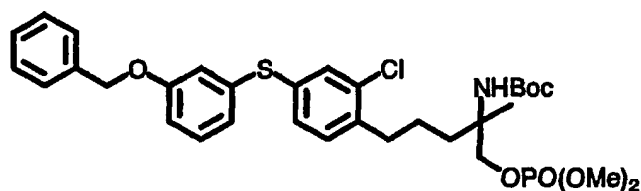
元素分析値 (%) :  $C_{25}H_{28}ClNO_2S \cdot 1/4H_2O$  として

	C	H	N
計算値	67.23	6.44	3.14
10 実測値	67.19	6.44	3.15

$[\alpha]^{25.5}_D -2.6^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) .

<実施例 229>

(+) - 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ジメトキシホスホリルオキシ-  
15 2-メチルペンタン



- 実施例 227 の化合物 (410mg) をアセトニトリル (10mL) に溶解し、氷冷下  
Boc<sub>2</sub>O (303mg) を加えた後、常温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を  
酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃  
20 縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =  
5 : 1) で精製し tert-ブトキシカルボニルアミノ体 (473mg) を淡黄色油状物と  
して得た。得られた化合物 (473mg) 及び四臭化炭素 (434mg) をピリジン

(2.00mL) に溶解し、氷冷下、亜リン酸トリメチル (0.205mL) を加えた後常温に戻し 2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 1 : 1) で精製したと

5 ころ、目的物 (534mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.58-1.91 (4H, m),  
2.70 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.77 (6H, d, J=11.0Hz), 3.96-4.00 (1H, m), 4.13-  
4.16 (1H, m), 4.51 (1H, brs), 5.02 (2H, s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.92-  
6.96 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m) , 7.23 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.31-7.34 (2H,  
10 m), 7.35-7.39 (4H, m).

#### <実施例 230>

(-) - 5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルペンタン

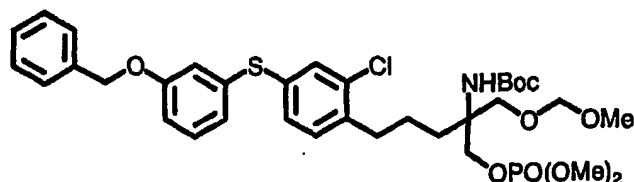
15 実施例 228 の化合物を用い、上記実施例 229 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.58-1.91 (4H, m),  
2.70 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.77 (6H, d, J=11.0Hz), 3.97-4.00 (1H, m), 4.13-  
4.17 (1H, m), 4.51 (1H, brs), 5.02 (2H, s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.92-  
20 6.95 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m) , 7.23 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.32-7.34 (2H, m), 7.35-7.40 (4H, m).

#### <実施例 231>

5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 1 - ジメトキシホスホリルオキシペンタン

25



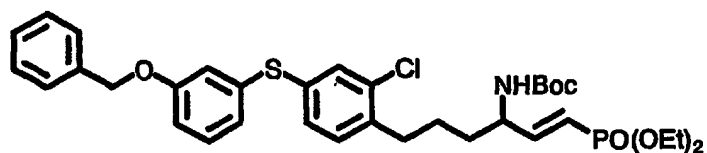
実施例 222 の化合物を用い実施例 223 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 710 ( $[M+H]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.57-1.62 (2H, m), 1.76-1.80 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 3.65 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 3.77 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.60 (2H, s), 4.81 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.87 (1H, ddd,  $J=8.3, 2.5, 1.0\text{Hz}$ ), 6.92-7.00 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.28-7.52 (6H, m).
- 10

#### <実施例 232>

6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 3 -  
t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ヘキセニルホスホン酸ジエチルエステル



- 15 メチレンビスホスホン酸エチル (940mg) を THF (5mL) に溶解し、アルゴンガス下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。ここへ、1.6mol/L n-BuL-ヘキサン溶液 (2mL) を滴下し 30 分間攪拌後、実施例 193 の化合物 (1.58g) の THF (15mL) 溶液を滴下した。3 時間後、飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。目的物を無
- 20 色油状物 (1.71g) として得た。

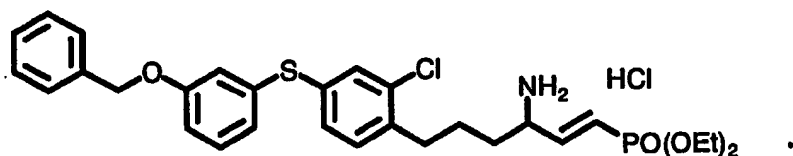
FABMS : 660 ( $[M+H]^+$ ).



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.33 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.54-1.68 (4H, m), 2.71-2.73 (2H, m), 4.03-4.11 (4H, m), 4.32 (1H, br), 4.47 (1H, br), 5.03 (2H, s), 5.77 (1H, t,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.60-6.71 (1H, m), 6.87-6.96 (3H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.21-7.41 (7H, m).

## 5 <実施例 233>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1-ヘキセニルホスホン酸ジエチルエステル塩酸塩



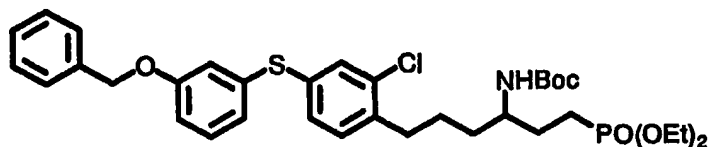
上記実施例 232 の化合物 (300mg) を氷冷下 10%-塩酸含有メタノール (10mL) に溶解し、常温まで 6 時間攪拌後、溶媒を濃縮した。目的物 (250mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 560 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.16-1.22 (6H, m), 1.53-1.77 (4H, m), 2.68-2.69 (2H, m), 3.05 (1H, br), 3.94-4.07 (4H, m), 5.09 (2H, s), 6.13 (1H, t,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 6.46-6.55 (1H, m), 6.89-7.00 (3H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.29-7.41 (8H, m), 8.44 (3H, br s).

## <実施例 234>

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキシルホスホン酸ジエチルエステル



20

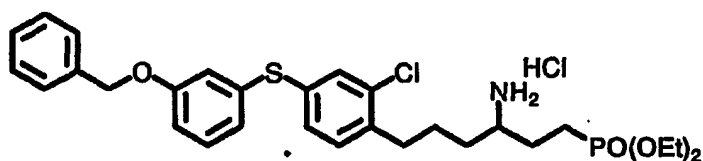
実施例 232 の化合物を用い参考例 125 と同様に還元し目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 662 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 1.46-1.82 (8H, m), 2.67-2.73 (2H, m), 3.62 (1H, br), 4.03-4.13 (4H, m), 4.32-4.34 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.86-6.95 (3H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.32-7.40 (6H, m).

### <実施例 235>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ヘキシルホスホン酸ジエチルエステル塩酸塩



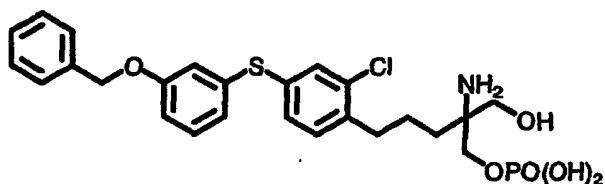
上記実施例 234 の化合物を実施例 233 と同様に反応させ目的物を淡褐色油状物として得た。

FABMS: 562 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.21 (6H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.59-1.85 (8H, m), 2.67 (2H, br s), 3.15 (1H, br s), 3.91-4.01 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.88-6.99 (3H, m), 7.21-7.39 (9H, m), 8.08 (3H, br s).

### <実施例 236>

2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル



実施例 231 の化合物 (500mg) のアセトニトリル (5mL) 溶液に氷冷下、TMSI (0.5mL) を加え、3 時間攪拌した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル：水 = 1 : 9、1 : 6、1 : 3、1 : 1、3 : 1) にて精製し目的物 (120mg) を無色粉末として得た。

5 FABMS : 538 ( $[M+H]^+$ ).

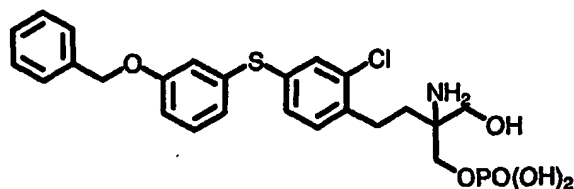
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.60 (4H, br s), 2.63 (2H, br s), 3.38-3.44 (2H, m), 3.72 (2H, br s), 5.08 (2H, s), 6.87-6.98 (3H, m), 7.20-7.38 (9H, m).

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_6\text{SP} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

		C	H	N
10	計算値	54.00	5.62	2.52
	実測値	54.10	5.37	2.62

<実施例 237>

2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル



15

実施例 223 の化合物を用い上記実施例 236 と同様に行い目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 524 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.77-1.78 (2H, m), 2.71-2.75 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.89 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.96-6.99 (2H, m), 7.21-7.38 (9H, m).

20

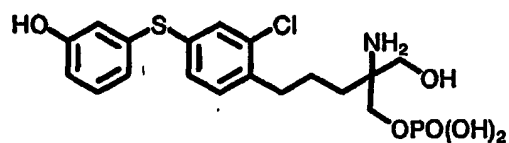
元素分析値 (%) :  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{SP}$  として

	C	H	N
計算値	55.01	5.19	2.67
実測値	54.94	5.26	2.77

融点 200-202℃.

#### 5 <実施例 238>

2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル



実施例 236 の実験を氷冷下でなく室温下で行い目的物を無色粉末として得た。

10 FABMS : 448 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.54-1.62 (4H, m), 2.51-2.73 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.57-3.75 (2H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=8.0, 1.8\text{Hz}$ ), 6.67-6.68 (1H, m), 6.75 (1H, dd,  $J=8.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.34-7.36 (2H, m).

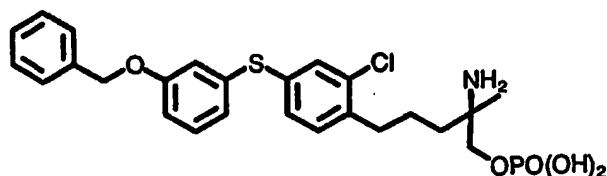
15 元素分析値 (%) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{SP} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
計算値	47.32	5.29	3.07
実測値	47.06	5.07	3.07

融点 180-182℃.

#### 20 <実施例 239>

(+)-2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル



実施例 229 の化合物を実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

HR-MS (FAB+) : 522.1255 (-1.6mmu).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.12 (3H, s), 1.51-1.65 (4H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.66 (2H, d,  $J = 11\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.97-7.01 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.30-7.42 (8H, m).

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として

		C	H	N
10	計算値	56.55	5.69	2.64
	実測値	56.40	5.60	2.77

$[\alpha]^{22.6}_D +3.2^\circ$  ( $C = 1.0$ , メタノール).

融点 207-210°C.

#### <実施例 240>

- 15 (一) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル

実施例 228 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

HR-MS (FAB+) : 522.1277 (+0.6mmu).

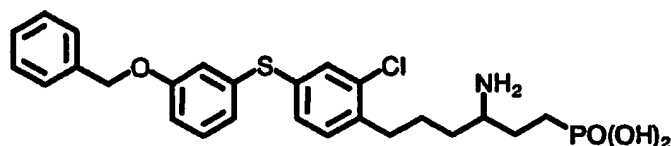
- 20  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.12 (3H, s), 1.51-1.65 (4H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 3.67 (2H, d,  $J = 12\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.32-7.42 (8H, m).

$[\alpha]^{23.4}_D -3.1^\circ$  ( $C = 1.0$ , メタノール).

融点 200-203℃.

<実施例 241>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ヘキシルホスホン酸



5

実施例 234 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS: 506 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.56-1.72 (8H, m), 2.67 (2H, br s), 3.18 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 6.88-7.00 (3H, m), 7.21-7.40 (9H, m).

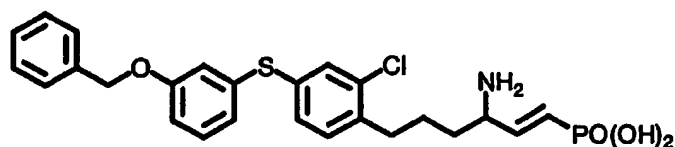
10

元素分析値 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClNO<sub>4</sub>PS · 1/2H<sub>2</sub>O として

	C	H	N
計算値	58.30	5.87	2.72
実測値	58.29	5.71	2.80

15 <実施例 242>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1-ヘキセニルホスホン酸



20

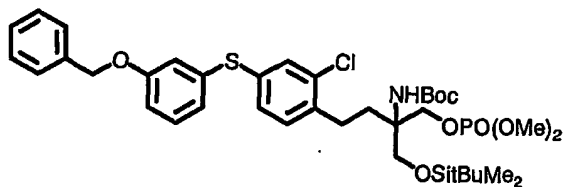
実施例 232 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS: 504 ([M+H]<sup>+</sup>).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.53–1.70 (4H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.83–3.99 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.03 (1H, t,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, d, d, d,  $J=16.5$ , 10.0, 7.3Hz), 6.89–7.01 (3H, m), 7.20–7.41 (9H, m).

<実施例 243>

- 5 4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル] -2-  
t-ブトキシカルボニルアミノ-2-t-ブチルジメチルシロキシメチル-1-  
ジメトキシホスホリルオキシブタン



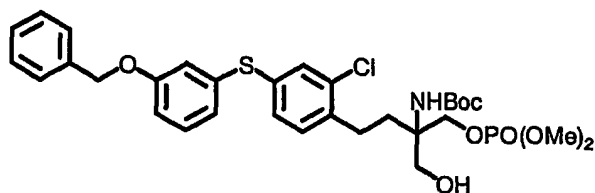
- 実施例 126 の化合物と  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$  とを実施例 191 と同様にして反応させ得ら  
10 れた化合物を、実施例 223 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 766 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.86–  
1.98 (1H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.72 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, s),  
3.78 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.17–4.24 (2H, m), 4.78 (1H, br s), 5.02 (2H, s),  
15 6.86–6.95 (3H, m), 7.21 (2H, s), 7.23 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.31–7.41 (6H, m).

<実施例 244>

- 4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル] -2-  
t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチル-1-ジメトキシホス  
ホリルオキシブタン



- 上記実施例 243 (2.70g) の THF (30mL) 溶液に 1 mol/L-テトラブチルアンモニウムフリオリド-THF 溶液 (5mL) を加え、常温にて 1 時間撹拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=2：1) にて精製後、目的物を無色油状物 (2.30g) として得た。

FABMS: 652 ( $[M+H]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.83-1.90 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.71 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.71-3.77 (2H, m), 3.79 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.04 (1H, br), 4.17-4.29 (2H, m), 5.00 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.95 (3H, m), 7.14-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.31-7.39 (6H, m).

#### <実施例 245 及び 246>

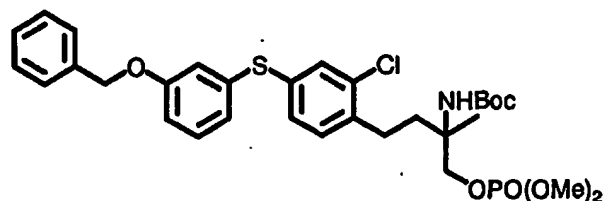
(+)、及び (-) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - t - ブチルジメチルシロキシメチル - 1 - ジメトキシホスホリルオキシブタン

- 15 上記実施例 244 の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルパック AS-H、ヘキサン：イソプロパノール=8：2、測定波長：UV 254nm、流速：1 mL/min) で光学分割した。前溶出部分から  $[\alpha]_D^{26} -6.12^\circ$  ( $C = 1.0$ , メタノール) の無色油状物 (実施例 245)、後溶出部分から  $[\alpha]_D^{27} +5.79^\circ$  ( $C = 1.0$ , メタノール) の無色油状物 (実施例 246) を得た。

#### 20 <実施例 247>

(+) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルブタン





実施例 213 の化合物を用い実施例 223 と同様に反応させ目的物を淡褐色油状物として得た。

FABMS : 636 ( $[M+H]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.77-1.82 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 3.78 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.01-4.05 (1H, m), 4.21-4.25 (1H, m), 4.63 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.23-7.27 (3H, m), 7.32-7.42 (6H, m).

#### <実施例 248>

- 10 (−) − 4 − [ 4 − ( 3 − ベンジルオキシフェニルチオ ) − 2 − クロロフェニル ] − 2 − *t* − ブトキシカルボニルアミノ − 1 − ジメトキシホスホリルオキシ − 2 − メチルブタン

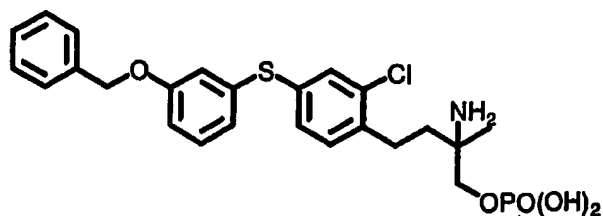
実施例 214 の化合物を用い実施例 223 と同様に反応させ目的物を淡褐色油状物として得た。

- 15 FABMS : 636 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.74-1.82 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.66-2.76 (2H, m), 3.78 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.01-4.05 (1H, m), 4.21-4.25 (1H, m), 4.63 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.86-6.95 (3H, m), 7.21-7.27 (3H, m), 7.31-7.41 (6H, m).

- 20 <実施例 249>

(+) − 2 − アミノ − 4 − [ 4 − ( 3 − ベンジルオキシフェニルチオ ) − 2 − クロロフェニル ] − 2 − メチルブチルホスホン酸モノエステル



実施例 247 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 508 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>-TFA) δ 1.29 (3H, s), 1.72-1.84 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.9Hz), 3.87 (1H, dd, J=4.9, 11.0Hz), 3.93 (1H, dd, J=4.9, 11.0Hz), 5.08 (2H, s), 6.91 (1H, d, 7.3Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 7.29-7.40 (8H, m).

[α]<sub>D</sub><sup>25.6</sup> +15.1° (C = 1.0, 10%TFA in DMSO) .

- 10 元素分析値 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>5</sub>PS · 2/3 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H として

	C	H	N
計算値	52.10	4.78	2.40
実測値	52.29	4.75	2.68

#### <実施例 250>

- 15 (一) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチルホスホン酸モノエステル

実施例 248 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 508 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-TFA) δ 1.29 (3H, s), 1.76-1.90 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.9Hz), 3.87 (1H, dd, J=4.9, 11.0Hz), 3.93 (1H, dd, J=4.9, 11.0Hz),

5.08 (2H, s), 6.90–7.01 (3H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.29–7.40 (8H, m).

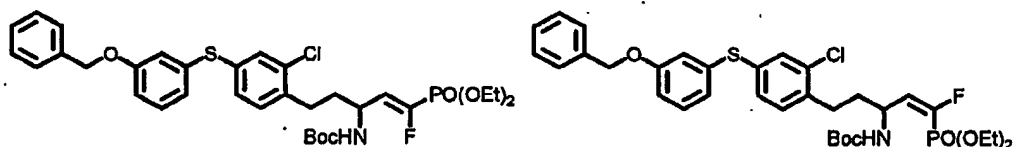
$[\alpha]^{26.3}_D -12.6^\circ$  ( $C = 1.0$ , 10%TFA in DMSO).

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClINO}_5\text{PS} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  として

5		C	H	N
	計算値	55.76	5.46	2.71
	実測値	55.77	5.19	2.97

# <実施例 251 及び 252>

(Z)-及び(E)-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-フルオロ-1-ペンテニルホスホン酸ジエチルエステル



実施例 127 の化合物を用い実施例 193 と同様に酸化しアルデヒド体を得た後、次の反応に利用した。ジブロモフルオロメチルリン酸ジエチル (1.48mL) の THF (75mL) 溶液にトリメチルクロロシラン (1.0mL) を加え-78℃にて冷却し、1.6mol/L-n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (11.3mL) を滴下し、40 分攪拌した。上述したアルデヒド (3.68g) の THF (25.0ml) 溶液を 10 分かけて滴下し、0℃に昇温して5時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 1 : 1) で精製し、前溶出部分から Z 体 (1.70g) を黄色油状物として、後溶出部分から E 体 (667mg) を黄色油状として得た。

Z 体 : 実施例 251

FABMS : 664 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.38 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.88-2.00 (2H, m),  
2.69-2.83 (2H, m), 4.13-4.22 (4H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.02 (2H, s),  
5.15-5.30 (1H, br), 6.08-6.30 (1H, m), 6.87-6.88 (1H, m), 6.90-6.95 (2H,  
5 m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.9Hz), 7.31-7.39 (6H, m).

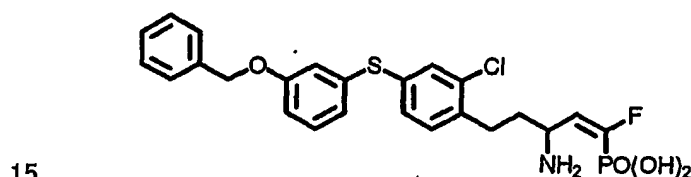
E体 : 実施例 252

FABMS : 663 ([M]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34-1.36 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.82-1.88 (2H, m),  
2.71-2.78 (2H, m), 4.15-4.23 (4H, m), 4.60-4.65 (2H, m), 5.02 (2H, s),  
10 5.80-6.00 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J=1.4, 7.9Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.11-  
7.17 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=7.9Hz), 7.31-7.41 (6H, m).

<実施例 253>

(Z)-3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1-フルオロ-1-ペンテニルホスホン酸



上記実施例 251 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 508 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSd<sub>6</sub>) δ 1.78-1.98 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.9Hz), 4.19 (1H,  
20 br), 5.08 (2H, s), 5.47-5.62 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=7.9Hz), 6.97-6.99 (2H,  
m), 7.20 (1H, d, J=7.9Hz), 7.29-7.40 (8H, m), 8.67 (2H, br).

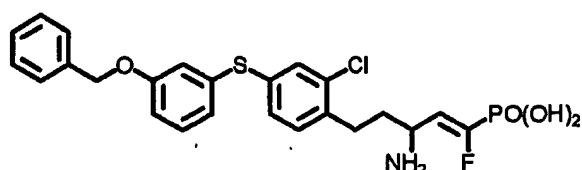
融点 : 285-288°C.

元素分析値 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClFNO<sub>4</sub>PS · 13/10H<sub>2</sub>O として

	C	H	N
計算値	54.25	5.05	2.64
実測値	54.54	5.49	2.44

## &lt;実施例 254&gt;

- 5 (E) - 3 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 1 - フルオロ - 1 - ペンテニルホスホン酸



上記実施例 252 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

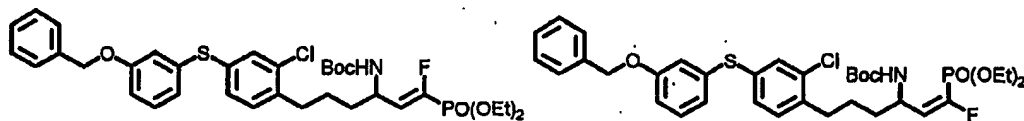
- 10 FABMS : 508 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-1.91 (1H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 3.84-3.98 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.43-5.62 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.17-7.38 (9H, m), 8.68 (2H, br).

融点 : 288-290℃.

- 15 <実施例 255 および 256>

(Z) - 及び (E) - 6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - フルオロ - 1 - ヘキセニルホスホン酸ジエチルエステル



- 20 実施例 193 の化合物を用い、実施例 251 および 252 と同様に反応させ目的とする Z 体 (実施例 255)、E 体 (実施例 256) を各々黄色油状物として得た。

Z体：実施例 255

FABMS： 678 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31-1.37 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.61-1.71 (4H, m),  
2.73 (2H, m), 4.10-4.18 (4H, m), 4.84 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.06-5.15 (1H,  
5 m), 6.01-6.19 (1H, m), 6.87 (1H, dd,  $J=1.2, 9.7\text{Hz}$ ), 6.91-6.94 (2H, m),  
7.12-7.16 (2H, m), 7.22 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.39 (6H, m).

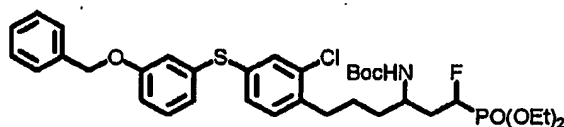
E体：実施例 256

FABMS： 678 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32-1.37 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.61-1.66 (4H, m),  
10 2.72 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.11-4.17 (4H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.02 (2H, s),  
5.73-5.90 (1H, m), 6.86-6.89 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.10 (1H, d,  
 $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J=1.2, 7.9\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.31-  
7.40 (6H, m).

<実施例 257>

15 6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-  
-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-フルオロヘキシルホスホン酸ジエチルエ  
ステル



上記実施例 255 及び 256 の化合物を用い、参考例 123 と同様に反応させ目的  
20 物を黄色油状物として得た。

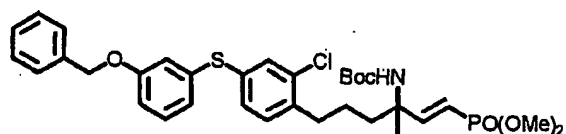
FABMS： 679 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (6H, s), 1.43 (9H, s), 1.49-1.57 (2H, m),  
1.58-1.75 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.20 (4H, q,

J=7.3Hz), 4.35-4.55 (1H, m), 4.74-4.94 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.87-6.99 (1H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=7.9Hz), 7.32-7.43 (6H, m).

# <実施例 258>

- 5 6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル

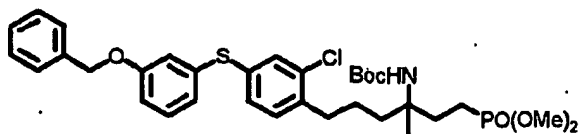


- 実施例 226 の化合物を実施例 229 の場合と同様の操作で Boc 化後、実施例 193  
10 と同様にして酸化しアルデヒドへと変換した。その後、メチレンビスホスホン酸メチルを用いて実施例 232 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。  
FABMS: 646 ([M+H]<sup>+</sup>).

- <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.54-1.64 (2H, m),  
1.67-1.70 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.69 (2H, t, J=7.9Hz), 3.72 (6H, d,  
15 J=11.0Hz), 4.55 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.62 (1H, dd, J=17.1, 18.3Hz),  
6.75 (1H, dd, J=17.1, 22.6Hz), 6.80-6.89 (1H, m), 6.93-6.96 (2H, m),  
7.10 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 7.23 (1H, t, J=7.9Hz),  
7.31-7.41 (6H, m).

# <実施例 259>

- 20 6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル



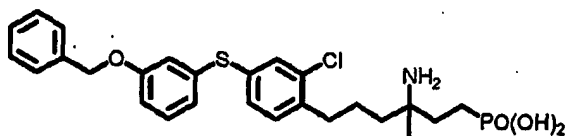
上記実施例 258 の化合物を参考例 123 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

FABMS : 648 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.65-1.86 (4H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 3.73 (6H, d, J=11.0Hz), 4.32 (1H, br), 5.01 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J=2.4, 8.5Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=7.9Hz), 7.14 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 7.22 (1H, t, J=7.9Hz), 7.31-7.40 (6H, m).

10 <実施例 260>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-メチルヘキシルホスホン酸



上記実施例 259 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色

- 15 粉末として得た。

FABMS : 520 ([M+H]<sup>+</sup>).

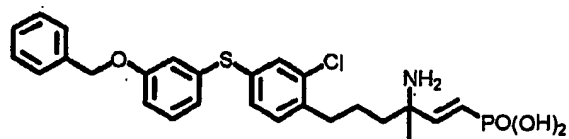
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16 (3H, s), 1.20 (2H, br), 1.50-1.60 (6H, m), 1.73 (2H, t, J=7.3Hz), 2.65-2.70 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.21-7.22 (1H, m), 7.31-7.37 (8H, m).

- 20 融点 : 195-197℃.

<実施例 261>



3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-メチル-1-ヘキセニルホスホン酸



実施例 258 の化合物を実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として

5 得た。

FABMS : 518 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (3H, s), 1.39-1.57 (2H, m), 1.65-1.79 (2H, m),  
2.52-2.70 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.77-5.94 (1H, m), 6.08-6.26 (1H, m),  
10 6.85 (1H, d, J=6.7Hz), 6.91-6.99 (2H, m), 7.10-7.42 (9H, m), 8.39-9.20 (2H, br).

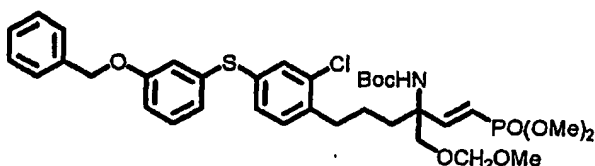
融点 : 243-245℃.

元素分析値 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>4</sub>PS · H<sub>2</sub>O として

		C	H	N
15	計算値	58.26	5.83	2.61
	実測値	57.80	5.31	2.74

<実施例 262>

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチル-1-ヘキ  
20 セニルホスホン酸ジメチルエステル



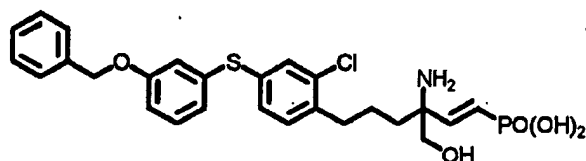
実施例 222 の化合物を用い、実施例 232 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 706 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.56-1.69 (2H, m), 1.75-1.90 (1H, m),  
 5 1.93-1.99 (1H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.33 (3H, s), 3.60-3.63 (2H, m),  
 3.71 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.58 (2H, s), 4.88 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.70 (1H,  
 dd,  $J=17.7, 18.4\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, dd,  $J=17.7, 23.2\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=2.4,$   
 9.2Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.10 (1H, d,  $J=7.9$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=1.8,$   
 7.9Hz), 7.23 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.41 (6H, m).

#### 10 <実施例 263>

3-アミノ-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ヘキセニルホスホン酸



15 上記実施例 262 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

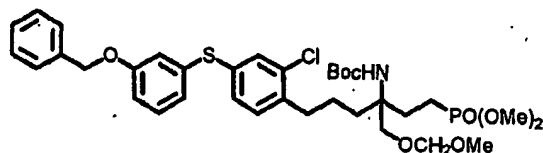
FABMS : 534 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.46-1.74 (4H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.47-  
 3.52 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.87-5.96 (1H, m), 6.03-6.16 (1H, m), 6.87 (1H,  
 d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.95-6.97 (2H, m), 7.19 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.27-7.39 (8H, m),  
 20 7.81-8.83 (2H, br).

融点 : 443-446°C.

#### <実施例 264>

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-  
-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチルヘキシルホ  
スホン酸ジメチルエステル



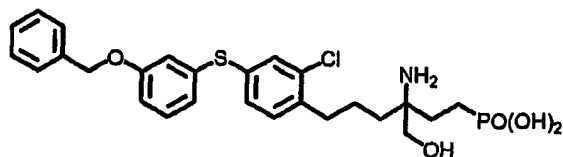
- 5 実施例 262 の化合物を参考例 123 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 708 ( $[M+H]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.51-1.67 (2H, m), 1.70-2.05 (6H, m), 2.68 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.33 (3H, s), 3.47-3.53 (2H, m), 3.73 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.58 (2H, s), 4.61 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 6.92-6.96 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.41 (6H, m).

#### <実施例 265>

- 3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸



上記実施例 264 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 536 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.36-1.73 (8H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.96-6.98 (2H, m), 7.20-7.40 (9H, m), 7.94-8.94 (2H, br).

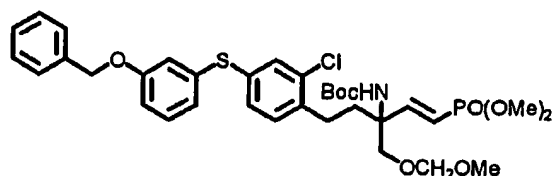
融点: 193-196°C.

5 元素分析値 (%) :  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
計算値	56.36	6.00	2.53
実測値	56.18	5.61	2.51

<実施例 266>

10 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチル-1-ペンテンニルホスホン酸ジメチルエステル



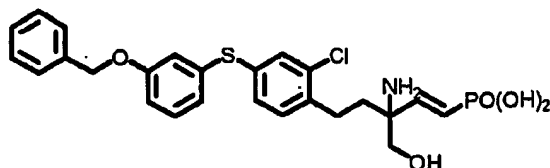
15 実施例 219 の化合物を実施例 193 と同様に酸化してアルデヒドを得た後、実施例 232 と同様にしてメチレンビスホスホン酸メチルと反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 692 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.10-2.17 (2H, m), 2.66-2.73 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.67-3.78 (2H, m), 3.73 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.63 (2H, s), 4.80-4.85 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.78 (1H, dd,  $J=17.8, 18.3\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, dd,  $J=17.8, 24.2\text{Hz}$ ), 6.87-6.95 (3H, m), 7.12-7.13 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.41 (6H, m).

<実施例 267>

3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ペンテニルホスホン酸



上記実施例 266 を用いて実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末とし

5 て得た。

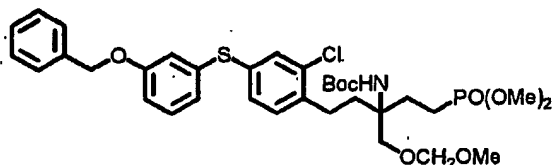
FABMS : 520 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.76-1.98(2H, br), 2.50-2.72(2H, br), 3.47-3.70(3H, m), 5.05(2H, s), 6.03-6.11(1H, m), 6.21-6.33(1H, m), 6.85(1H, d, J=7.4Hz), 6.94(2H, m), 7.15-7.36(9H, m), 8.74(2H, br s).

10 融点 : 245-248°C.

<実施例 268>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチルペンチルホスホン酸ジメチルエステル



15

実施例 266 の化合物を用い、参考例 123 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 694 ([M+H]<sup>+</sup>).

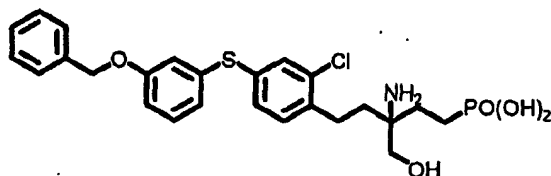
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(9H, s), 1.54-1.60(2H, m), 1.82-1.87(2H, m), 1.98-2.05(2H, m), 2.67-2.70(2H, m), 3.39(3H, s), 3.58-3.64(2H, m), 3.74(6H, d, J=11.0Hz), 4.64(2H, s), 4.74(1H, br), 5.02(2H, s), 6.87(1H,

20

dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 6.91–6.95 (2H, m), 7.10–7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.31–7.41 (6H, m).

<実施例 269>

- 3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェ  
5 ニル]-3-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸



上記実施例 268 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 522 ( $[M+H]^+$ ).

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.45–1.58 (2H, m), 1.69–1.91 (4H, m), 2.58–2.72 (2H, m), 3.10–3.75 (2H, br), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.96–6.99 (2H, m), 7.21 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.27–7.40 (8H, m), 7.93–9.02 (2H, br).

融点: 205–208°C.

- 15 元素分析値 (%) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
計算値	55.60	5.79	2.59
実測値	55.21	5.40	2.68

<実施例 270>

- 20 (+)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル (+)-実施例 237)

実施例 245 (250mg) を 10%塩酸-メタノール溶液 (10mL) に溶解して一晩放置した。溶媒留去して、酢酸エチルに溶解してトリエチルアミンを加え pH=7 とした。析出したトリエチルアミン塩酸塩をろ別して酢酸エチルで洗浄して、ろ液を留去して脱 Boc 体 (250mg) を無色油状物として得た。氷冷下にて、これを

5 アセトニトリル (5mL) に溶解し、ヨウ化トリメチルシラン (26.7  $\mu$ L) を加え、氷冷下にて 30 分間攪拌した。溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (逆相シリカ, 水 : アセトニトリル = 9 : 1  $\rightarrow$  6 : 1  $\rightarrow$  3 : 1  $\rightarrow$  1 : 1 後にアセトニトリルのみ) にて精製し、目的物 (97mg) を無色粉末として得た。

10  $[\alpha]^{25^\circ} = +2.77$  (c =1.00, DMSO)

FABMS : 524 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-TFA)  $\delta$  1.78-1.85 (2H, m), 2.78-2.80 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=11.0Hz), 3.61 (1H, d, J=11.0Hz), 3.97 (2H, d, J=5.5Hz), 5.08 (2H, s), 6.87-6.98 (3H, m), 7.20-7.38 (9H, m).

15 元素分析値 (%) :  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
計算値	53.56	5.25	2.60
実測値	53.21	5.25	2.41

<実施例 271>

20 (一) - 2 - アミノ - 4 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル ( (一) - 実施例 237 )

実施例 246 の化合物を用い、上記実施例 270 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

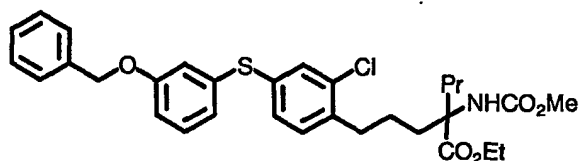
25  $[\alpha]^{25^\circ} = -2.61$  (c =1.00, DMSO).

FABMS : 524 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO+TFA)  $\delta$  1.76-1.85 (2H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.57 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.60 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.97 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 6.87-6.98 (3H, m), 7.20-7.38 (9H, m).

# 5 <実施例 272>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタン酸エチル



プロピルマロン酸ジエチルを用い参考例 252 の化合物を実施例 194 と同様に

- 10 反応させ 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-プロピルペンタン酸エチルを黄色油状物として得た後、実施例 198 と同様に加水分解しハーフエステルを得た。このハーフエステルを実施例 202 と同様にして処理し目的物を無色油状物として得た。

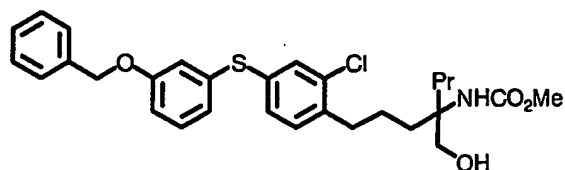
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.89-1.02 (1H, m),

- 15 1.24 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.23-1.33 (2H, m), 1.52-1.78 (3H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.17-4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.79 (1H, br s), 6.85-6.94 (3H, m), 7.09 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.29-7.43 (6H, m).

# <実施例 273>

- 20 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタン-1-オール





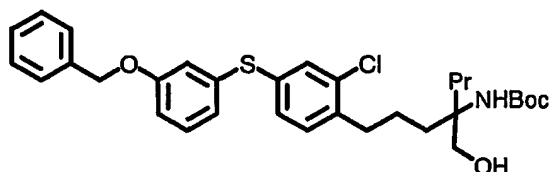
上記実施例 272 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 528 ( $[M+H]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.15-1.35 (2H, m), 1.48-1.69 (6H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.62 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.71 (1H, br s), 5.01 (2H, s), 6.85-6.94 (3H, m), 7.12-7.24 (3H, m), 7.31-7.40 (6H, m).

#### <実施例 274>

- 10 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタン-1-オール



- 15 上記実施例 273 の化合物を用い、実施例 226 と同様に反応させ 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-プロピルペンタン-1-オールを合成後、実施例 229 と同様にして Boc 化し目的とする化合物を無色油状物として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.15-1.35 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.48-1.73 (6H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.63-3.66 (2H, m), 4.51 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.95 (3H, m), 7.12-7.24 (3H, m), 7.33-7.41 (6H, m).
- 20

#### <実施例 275 及び 276>

(+)、及び(−)−5−[4−(3−ベンジルオキシフェニルチオ)−2−クロロフェニル]−2−  
 クロロフェニル]−2−*t*−ブトキシカルボニルアミノ−2−プロピルペンタン−  
 1−オール

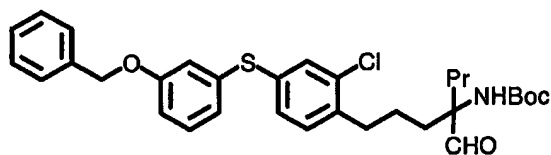
5 上記実施例 274 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルパック OD-  
 H、ヘキサン：エタノール＝97：3、測定波長：UV 254nm、流速：3mL/min）  
 で光学分割した。前溶出部分から無色油状物（実施例 275）を後溶出部分から  
 無色油状物（実施例 276）を得た。

実施例 275  $[\alpha]_D^{25} -10.2^\circ$  (C = 1.08, CHCl<sub>3</sub>) .

実施例 276  $[\alpha]_D^{23} +9.48^\circ$  (C = 1.16, CHCl<sub>3</sub>) .

#### 10 <実施例 277>

5 −[4−(3−ベンジルオキシフェニルチオ)−2−クロロフェニル]−2−  
*t*−ブトキシカルボニルアミノ−2−プロピルペンタナール

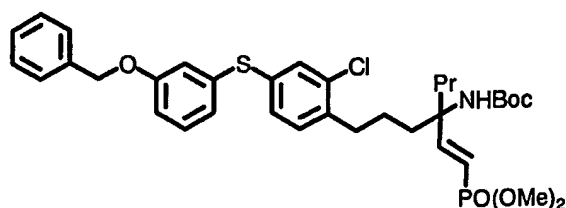


15 実施例 274 の化合物を用い、実施例 193 と同様にして反応させ目的物を無色  
 油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88(3H, t, J=7.3Hz), 1.03-1.37(2H, m),  
 1.42(9H, s), 1.48-1.77(4H, m), 2.02-2.25(2H, m), 2.65-2.70(2H, m),  
 5.02(2H, s), 5.27(1H, br s), 6.86-6.94(3H, m), 7.07-7.14(2H, m),  
 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.41(6H, m), 9.23(1H, s).

#### 20 <実施例 278>

6 −[4−(3−ベンジルオキシフェニルチオ)−2−クロロフェニル]−3−  
*t*−ブトキシカルボニルアミノ−3−プロピル−1−ヘキセニルホスホン酸ジメ  
 チルエステル



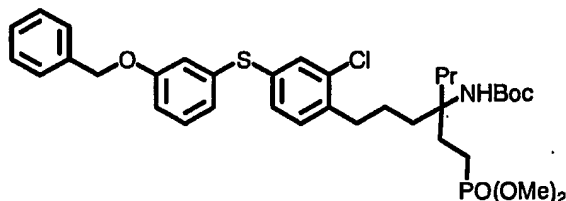
実施例 277 の化合物とメチレンビスホスホン酸メチルとを実施例 232 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 674 ( $[M+H]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.17-1.23 (2H, m), 1.40 (9H, m), 1.51-1.87 (6H, m), 2.68 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.47 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.59 (1H, t,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, dd,  $J=23.3, 17.1\text{Hz}$ ), 6.86-6.89 (3H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.31-7.41 (6H, m).

#### 10 <実施例 279>

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-プロピルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル



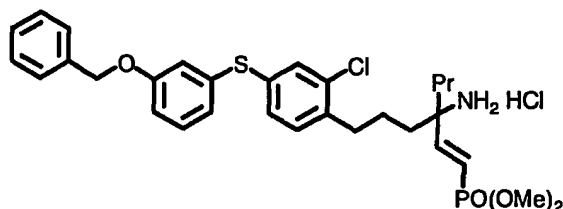
- 15 実施例 278 の化合物を用い参考例 123 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 676 ( $[M+H]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.15-1.28 (2H, m), 1.40 (9H, m), 1.51-2.02 (10H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.72 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.13 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87-6.95 (3H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.32-7.39 (6H, m).

## &lt;実施例 280&gt;

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



- 5 実施例 278 の化合物を用い実施例 233 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 574 ([M+H]<sup>+</sup>).

- <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (3H, t, J=7.3Hz), 1.15-1.28 (2H, m), 1.53-1.76 (6H, m), 2.66 (2H, t, J=7.9Hz), 3.59 (3H, d, J=11.0Hz), 3.62 (3H, d, J=11.0Hz), 5.08 (2H, s), 6.00 (1H, t, J=17.7Hz), 6.57 (1H, dd, J=23.8, 17.7Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.22-7.41 (9H, m), 8.47 (3H, br s).
- 10

## &lt;実施例 281 及び 282&gt;

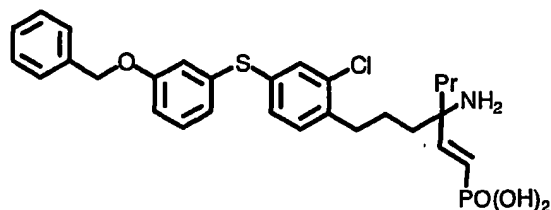
- (+)、及び (-) - 3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩
- 15

実施例 275 を用い、順実施例 277、実施例 278、実施例 280 と同様な操作を順じ行い、目的物を淡黄色アモルファス  $[\alpha]^{28.2}_D +2.9^\circ$  (C = 1.0, MeOH) の化合物を得た (実施例 281)。

- また実施例 276 の化合物を用いて実施例 281 と同様な操作を行い、目的物を淡黄色アモルファス  $[\alpha]^{28.1}_D -1.9^\circ$  (C = 1.0, MeOH) の化合物を得た (実施例 282)。
- 20

## &lt;実施例 283&gt;

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピル-1-ヘキセニルホスホン酸



実施例 278 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 546 ( $[M+H]^+$ ).

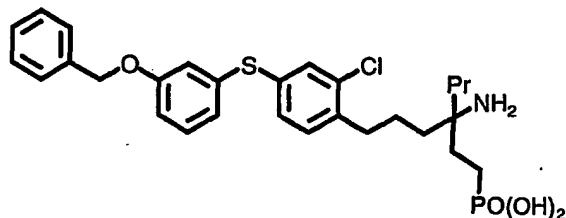
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.19-1.21 (2H, m), 1.51-1.69 (6H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 5.87 (1H, dd,  $J=17.7, 15.2\text{Hz}$ ), 6.32 (1H, dd,  $J=23.8, 17.7\text{Hz}$ ), 6.88-7.00 (3H, m), 7.22-7.41 (9H, m).

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4\text{PS} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
計算値	60.26	6.20	2.51
実測値	60.11	5.91	2.32

15 <実施例 284>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピルヘキシルホスホン酸



実施例 279 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 548 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.18-1.21 (2H, m),  
 5 1.42-1.54 (8H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 2.67 (2H, br s), 5.08 (2H, s), 6.88-  
 7.00 (3H, m), 7.22-7.41 (9H, m).

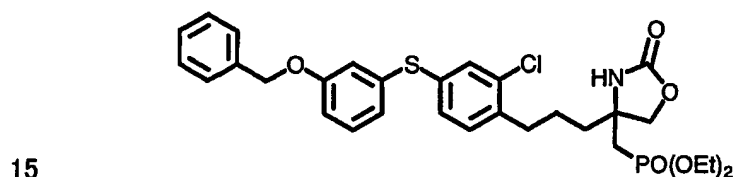
元素分析値 (%) :  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClNO}_4\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
計算値 :	59.41	6.59	1.83
10 実測値 :	59.05	6.14	2.29

融点 : 197-199°C.

#### <実施例 285>

4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル] プロ  
 ピル-4-エトキシホスホリルメチル-2-オキサゾリジノン



実施例 188 の化合物 (330mg) を亜リン酸トリエチル (120  $\mu\text{L}$ ) に溶解し、3 時  
 間還流攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン :  
 酢酸エチル = 1 : 1 のち 1 : 5) で精製し、目的物 (320mg) を淡黄色油状物とし  
 て得た。

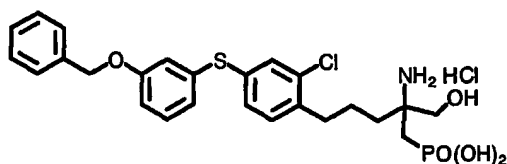
20 FABMS : 604 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31-1.35 (6H, m), 1.59-1.72 (2H, m), 1.84-  
 1.88 (2H, m), 2.10 (1H, d,  $J=19.0\text{Hz}$ ), 2.11 (1H, d,  $J=19.0\text{Hz}$ ), 2.74 (2H, t,  
 $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.06-4.14 (5H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.89 (1H, br

s), 6.88(1H, dd, J=1.2, 7.3Hz), 6.94-6.97(2H, m), 7.10(1H, d, J=7.9Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 7.24(1H, t, J=7.9Hz), 7.31-7.41(6H, m).

<実施例 286>

2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸塩酸塩



上記実施例 285 の化合物を実施例 190 と同様に反応させた後、得られた化合物を 233 と同様にして反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 522 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.54-1.62(2H, m), 1.72-1.78(2H, m), 2.64-2.66(2H, m), 3.20-3.31(2H, m), 3.43-3.52(2H, m), 5.08(2H, s), 6.88-6.90(1H, m), 6.94-7.00(2H, m), 7.21-7.24(1H, dd, J=2.5, 7.9Hz), 7.29-7.41(8H, m).

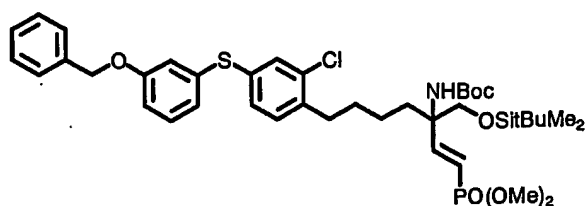
融点 : 98-101°C.

15 元素分析値 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClNO<sub>5</sub>PS · HCl として

	C	H	N
計算値	53.77	5.41	2.51
実測値	54.18	5.29	2.49

<実施例 287>

7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-1-ヘプテニルホスホン酸ジメチルエステル



実施例 130 の化合物と  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$  とを実施例 191 と同様にして反応させ得られたシリル体を実施例 193 と同様にして酸化しアルデヒドを得た。その後、メチレンビスホスホン酸メチルとこのアルデヒドを実施例 232 と同様にして反応

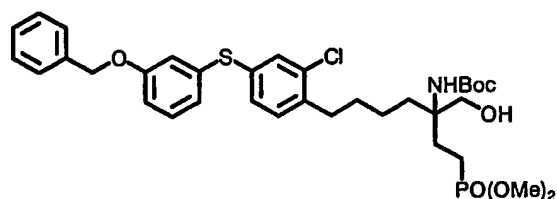
5 させ目的物を淡黄色油状物として得た。

FABMS : 790 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.30–1.37 (2H, m),  
1.41 (9H, s), 1.50–1.60 (2H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
3.64–3.70 (2H, m), 3.71 (6H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 4.77 (1H, br s), 5.02 (2H, s),  
10 5.67 (1H, dd,  $J=17.1, 18.3\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=17.1, 22.6\text{Hz}$ ), 6.67–  
6.88 (1H, m), 6.91–6.94 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  
 $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.31–7.39 (6H, m).

#### <実施例 288>

7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-  
15 t-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシメチルヘプチルホスホン酸ジメチルエステル



実施例 287 の化合物を参考例 123 と同様にして還元し、得られた化合物  
(107mg) をテトラヒドロフラン (5.0mL) に溶解し、1mol/L- TBAF-テトラヒドロ  
20 フラン溶液 (160  $\mu\text{L}$ ) を滴下し、常温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、  
酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾



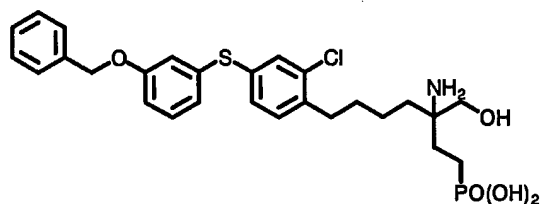
乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルのみ）で精製し、目的物（47mg）を無色油状物として得た。

FABMS : 678 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 1.25-1.38 (6H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, br s), 3.75 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.63 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.92-6.94 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.30-7.40 (6H, m).

### <実施例 289>

3-アミノ-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘプチルホスホン酸



上記実施例 288 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

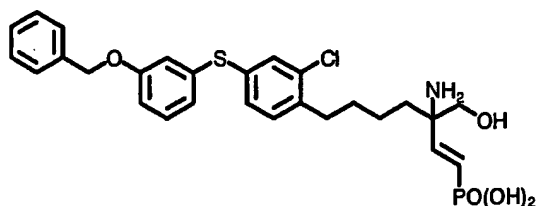
FABMS : 550 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.22-1.32 (2H, m), 1.48-1.60 (6H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.88-6.90 (1H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=1.9, 9.8\text{Hz}$ ), 7.28-7.40 (8H, m).

融点 : 180-183°C.

### 20 <実施例 290>

3-アミノ-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ヘプテニルホスホン酸



実施例 287 の化合物を実施例 244 と同様の操作によって脱シリル化した後、  
実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

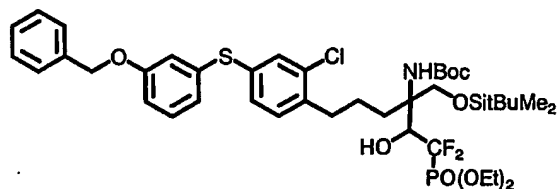
FABMS : 548 ( $[M+H]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.27-1.38 (2H, m), 1.43-1.52 (2H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 3.46-3.58 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.88-5.97 (1H, m), 6.06-6.17 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.15-7.17 (1H, m), 7.26-7.38 (8H, m).

融点 : 258-260°C.

#### 10 <実施例 291>

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-  
t-ブトキシカルボニルアミノ-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1, 1-  
ジフルオロ-2-ヒドロキシヘキシルホスホン酸ジエチルエステル



- 15 実施例 128 の化合物と  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$  とを実施例 191 と同様にして反応させえられたシリル体を実施例 193 と同様にして酸化しアルデヒドを得た。得られたアルデヒドを以下のように反応させた。-78°Cにてテトラヒドロフラン(9mL)溶液に 1.58mol/L-LDA-テトラヒドロフラン溶液(1.50mL)を加え、ここへジエチルジフルオロメチルホスホネート(372  $\mu\text{L}$ )を 15 分かけて滴下し 20 分攪拌した。
- 20 アルデヒド(490mg)のテトラヒドロフラン(1.0mL)溶液を内温-73°C以下を保ちつつ 20 分かけて滴下し、1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶

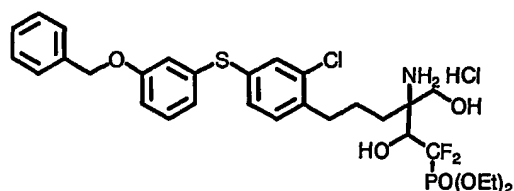
液を加え酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3：1）にて精製し、目的物(439mg)を無色油状物として得た。

5 FABMS： 858 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06(6H, s), 0.88(9H, s), 1.33-1.40(6H, m), 1.46(9H, s), 1.56-1.70(4H, m), 2.69(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.82-3.84(1H, m), 4.23-4.33(6H, m), 5.02(2H, s), 5.05(1H, br s), 6.85-6.88(1H, m), 6.91-6.95(2H, m), 7.12-7.14(2H, m), 7.22(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.31-7.40(6H, m).

10 <実施例 292>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジエチルエステル塩酸塩



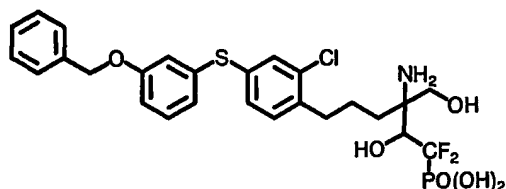
15 上記実施例 291 の化合物を実施例 244 と同様にして脱シリル化した後、実施例 233 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

FABMS： 644 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22-1.27(6H, m), 1.55-1.79(4H, m), 2.62-2.65(2H, m), 3.59-3.73(2H, m), 4.04-4.11(4H, m), 4.68-4.90(1H, m), 5.09(2H, s), 6.88-6.90(1H, m), 6.94-7.00(2H, m), 7.22-7.25(1H, m), 7.29-7.41(8H, m).

<実施例 293>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシー-3-ヒドロキシメチルヘキシル  
ホスホン酸



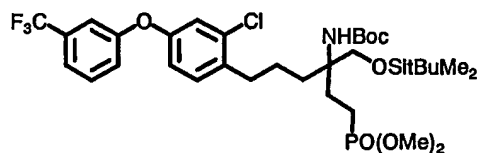
- 5 上記実施例 292 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

FABMS : 588 ( $[M+H]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.55-1.86 (4H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.51-3.67 (4H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
10 6.90-7.00 (2H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.29-7.41 (8H, m).

#### <実施例 294>

3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*t*-ブチルジメチルシロキシメチルー  
6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ヘキ  
シルホスホン酸ジメチルエステル



15

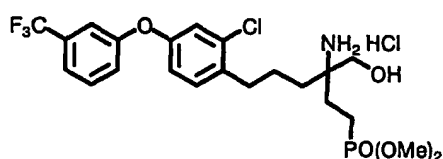
実施例 149 の化合物と  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$  とを実施例 191 と同様にして反応させ得られたシリル体を実施例 193 と同様にして酸化しアルデヒドを得た。その後、メチレンビスホスホン酸メチルとこのアルデヒドを実施例 232 と同様にして縮合させ、ついで参考例 123 と同様にして還元し目的物を無色油状物として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.56-1.64 (4H, m), 1.64-1.77 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),

3.49-3.58 (2H, m), 3.73 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.47 (1H, br s), 6.85 (1H, dd,  $J=2.5, 8.6\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.14-7.18 (2H, m); 7.25-7.26 (1H, m), 7.36 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

<実施例 295>

- 5 3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



上記実施例 294 の化合物を実施例 244 と同様に反応させて脱シリル化した後、実施例 233 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

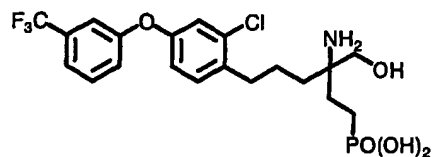
- 10 FABMS : 510 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.54-1.64 (4H, m), 1.67-1.80 (4H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.40-3.41 (2H, m), 3.68 (6H, d,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 5.51 (1H, br s), 7.03 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.28-7.29 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, t,

- 15  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.91 (3H, br s).

<実施例 296>

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸



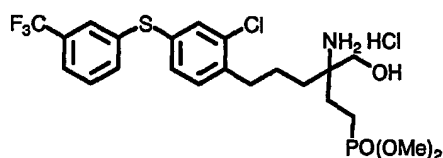
- 20 上記実施例 295 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

FABMS : 482 ( $[M+H]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.48-1.60 (6H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.60-2.67 (2H, m), 3.40 (2H, s), 7.01 (1H, dd,  $J=2.4, 7.9\text{Hz}$ ), 7.15-7.19 (1H, m), 7.28 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, t,  $J=7.9$ ), 7.77-8.11 (3H, br).

<実施例 297>

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



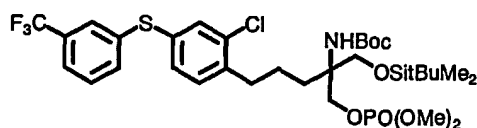
- 10 実施例 76 の化合物を用い実施例 294 と同様に反応させ、得られた化合物を引き続き実施例 295 と同様に反応させ無色油状物として得た。

FABMS : 525 ( $[M+H]^+$ ).

- $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.46-1.62 (4H, m), 1.62-1.83 (4H, m), 2.64-2.66 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.61 (6H, d,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=1.8, 8.0\text{Hz}$ ), 7.40-7.42 (1H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.54-7.56 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.86 (3H, br s).

<実施例 298>

- 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-1-ジメトキシホスホリルオキシペンタン



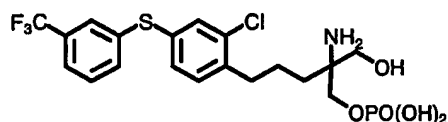
実施例 76 の化合物と  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$  とを実施例 191 と同様にして反応させ得られたシリル体を実施例 223 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 741 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.60-1.91 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.60 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.76 (6H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.09-4.15 (2H, m), 4.66 (1H, br), 7.14-7.20 (2H, m), 7.30-7.55 (5H, m).

#### <実施例 299>

- 10 2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル



- 上記実施例 298 の化合物 (1.29g) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に 1mol/L-TBAF-テトラヒドロフラン溶液 (2.09mL) を滴下し、常温にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 のち酢酸エチルのみ) で精製し、脱シリル体 (1.00g) を無色油状物として得た。得られた化合物 (1.00g) を 10% 塩酸-メタノール (20mL) 溶液に溶かし、常温にて一晩放置した。溶媒を留去したのち酢酸エチルに溶解しトリエチルアミンで中和した。析出したトリエチルアミン塩酸塩をろ別し、ろ液を留去して無色油状物 (1.00g) を得た。氷冷下にてこの油状物をアセトニトリル (15mL) に溶解し、TMSI (905  $\mu\text{L}$ ) を加え、60 分攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (水 : アセトニトリル = 9 : 1
- 15
- 20

→ 6 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1 後にアセトニトリルのみ) で精製し、目的物  
(384mg) を無色粉末として得た。

FABMS : 500 ([M+H]<sup>+</sup>).

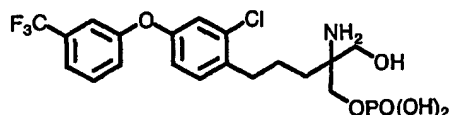
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60 (4H, br s), 2.66 (2H, br s), 3.36-3.45 (2H,  
5 m), 3.68-3.76 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.38-7.45 (2H, m),  
7.50-7.56 (1H, m), 7.57-7.68 (3H, m).

元素分析値 (%) : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>5</sub>PS · 1/4H<sub>2</sub>O として

	C	H	N
計算値 :	45.24	4.50	2.78
10 実測値 :	45.05	4.31	2.72

#### <実施例 300>

2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル



15 実施例 149 の化合物を用い、実施例 298 と同様に反応させ、得られた化合物  
を引き続き実施例 299 と同様に反応させ無色粉末として得た。

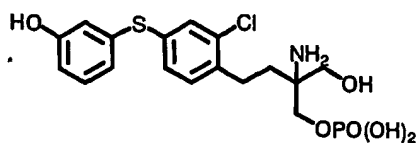
FABMS : 484 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.61 (4H, br), 2.64 (2H, br); 3.41 (1H, d,  
J=11.6Hz), 3.51 (1H, d, J=11.6Hz), 3.69-3.80 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.5,  
20 8.6Hz), 7.16 (1H, d, J=2.5Hz), 7.29 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz), 7.35 (1H, s),  
7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, t, J=8.0Hz).

#### <実施例 301>

2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル





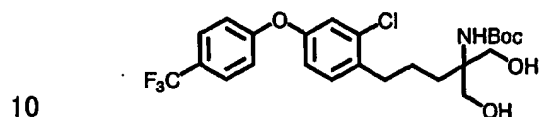
実施例 223 の化合物を用い実施例 238 と同様にして反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 434 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72-1.92(2H, m), 2.63-2.82(2H, m), 3.48-3.60(2H, m), 3.71-3.90(2H, m), 6.66-6.78(3H, m), 7.14-7.37(4H, m).

#### <実施例 302>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール

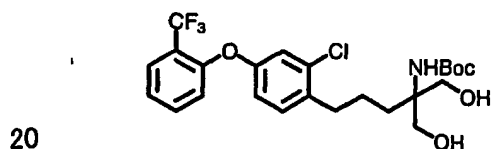


参考例 323 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして反応させた後、実施例 76 と同様にして還元し目的物を無色粉末として得た。

- <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(9H, s), 1.57-1.74(4H, m), 2.70(2H, t, J=6.7Hz), 3.33(2H, br s), 3.61(2H, d, d, J=6.7, 11.6Hz), 3.84(2H, d, d, J=6.7, 11.6Hz), 4.93(1H, br s), 6.89(1H, dd, J=2.5, 8.0Hz), 6.98-7.07(3H, m), 7.21(1H, d, J=8.6Hz), 7.59(2H, d, J=8.6Hz).
- 15

#### <実施例 303>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[2-クロロ-4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール



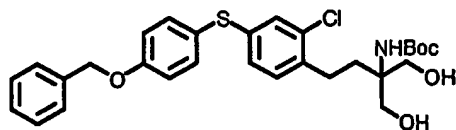
参考例 324 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして反応させた後、実施例 76 と同様にして還元し目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 504 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.58-1.66 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, br s), 3.60 (2H, d, d,  $J=7.3, 11.6\text{Hz}$ ), 3.84 (2H, d, d,  $J=7.3, 11.6\text{Hz}$ ), 4.92 (1H, br s), 6.87 (1H, dd,  $J=2.5, 8.0\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d=2.5Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.48 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ).

#### <実施例 304>

- 10 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-[4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチルー1, 3-プロパンジオール



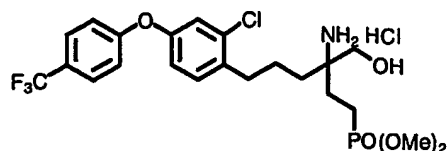
参考例 327 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして反応させた後、実施例 76 と同様にして還元し目的物を無色油状物として得た。

- 15 FABMS : 543 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.78-1.84 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 3.65 (2H, d, d,  $J=6.7, 11.6\text{Hz}$ ), 3.84 (2H, d, d,  $J=6.7, 11.6\text{Hz}$ ), 5.07 (1H, s), 5.08 (2H, s), 6.96-7.00 (3H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.345-7.44 (7H, m).

- 20 <実施例 305>

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



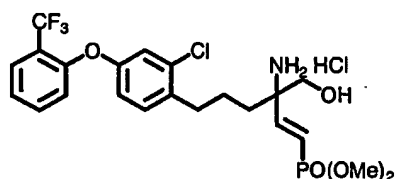
実施例 302 の化合物を用い、実施例 294 と同様に処理した後、得られた化合物を実施例 295 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

FABMS : 510 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.51-1.60 (4H, m), 1.65-1.82 (4H, m), 2.68 (2H, br s), 3.42 (2H, s), 3.61 (6H, d, J=11.0Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26 (1H, d, J=2.4Hz), 7.42 (1H, s, 8.6Hz), 7.75 (2H, d, 8.6Hz), 7.89 (3H, br s).

#### <実施例 306>

- 10 3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



- 実施例 303 の化合物を用い、実施例 287 と同様にして反応させた後、得られた化合物を実施例 244 と同様に反応させ脱シリル化した後、実施例 233 と同様に反応させ目的物をアモルファスとして得た。

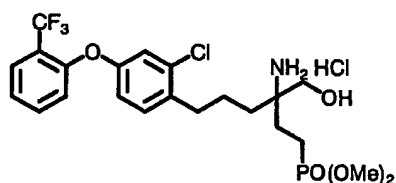
FABMS : 508 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42-1.62 (2H, m), 1.68-1.82 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=2.7Hz), 3.42 (2H, br s), 3.60 (6H, d, J=11.0Hz), 6.00 (1H, t, J=17.7Hz), 6.56 (1H, dd, J=17.7, 22.6Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz),
- 20

7.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.67 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.79 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.22-8.38 (3H, br s).

<実施例 307>

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



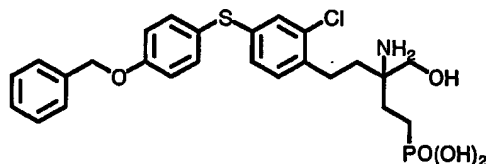
実施例 303 の化合物を用い実施例 305 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

FABMS : 510 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50-1.60 (4H, m), 1.65-1.82 (4H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.52-3.55 (2H, m), 3.61 (6H, d, J=11.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=7.3), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.75-7.85 (3H, br s).

<実施例 308>

3-アミノ-5-[4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸



実施例 304 の化合物を用い実施例 294 と同様に反応させ得られた化合物を、

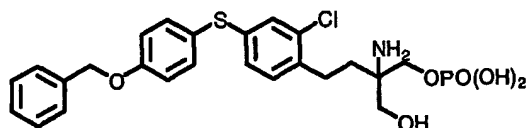
実施例 290 と同様に反応させ目的物を無職粉末として得た。

FABMS : 522 ([M+H]<sup>+</sup>).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.47-1.62 (2H, m), 1.62-1.91 (4H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.98-7.10 (4H, m), 7.25-7.51 (8H, m).

<実施例 309>

- 5 2-アミノ-4-[4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルプチルホスホン酸モノエステル



実施例 304 の化合物を用い実施例 298 と同様に反応させた後、得られた化合物を実施例 299 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

- 10 FABMS : 524 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.70-1.77 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.72-3.86 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.06-7.10 (4H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.33-7.46 (7H, m).

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を実験例によって示す。

- 15 <実験例 1> ヒト S1P (スフィンゴシン-1-リン酸) 受容体発現細胞に対する被験化合物の細胞内カルシウム動員誘導試験

10%のウシ胎児血清、及び 200  $\mu\text{g/mL}$  の Geneticin を含む Ham's F-12 培地で継代培養したヒト S1P 受容体発現 CHO 細胞 (hS1P<sub>1</sub> 受容体発現 CHO 細胞、あるいは hS1P<sub>3</sub> 受容体発現 CHO 細胞) を  $4 \times 10^4$  cells/well で 96 穴黒色クリアボトム培養プレート (コースター) に播種し、37℃、5%CO<sub>2</sub> 条件下で一晩培養した。さらに Ca<sup>2+</sup> 結合性蛍光指示薬として Calcium Screening Kit 試薬 (同仁化学) を添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub> 条件下で 60 分間培養した。培養後、マイクロプレート蛍光分光光度計 (FLEX Station、モレキュラーデバイス) を用いて、励起波長 485nm、検出波長 525nm における蛍光強度を測定した。最終濃度の 10 倍の濃度

- になるよう培地で調製した S1P、あるいは被験化合物（最終 DMSO 濃度 0.1%）を  
 蛍光測定開始 18 秒後に添加し、1.5 秒毎で添加後 100 秒まで蛍光強度を連続測  
 定した。測定データより最大蛍光強度から最小蛍光強度を引いた値（蛍光増加  
 量）を算出し、溶媒を添加したときの蛍光増加量と S1P を  $10^{-6}$ M で作用させた  
 5 ときの蛍光増加量の差を 100%として、被験化合物の蛍光増加率（%）を算出した。  
 これを被験化合物の細胞内カルシウム動員誘導作用として、PRISM ソフトウェア  
 （GraphPad）を用いて  $EC_{50}$  値を求めた。 $EC_{50}$  値  $\geq 1 \mu\text{mol/L}$  については－、 $1 \mu\text{mol/L} > EC_{50}$  値  $\geq 0.1 \mu\text{mol/L}$  については＋、 $0.1 \mu\text{mol/L} > EC_{50}$  値  $\geq 0.01 \mu\text{mol/L}$   
 10 については＋＋、 $0.01 \mu\text{mol/L} > EC_{50}$  値については＋＋＋と表記し、表 1 1 に示  
 した。

表11

実施例番号	S1P1	S1P3	実施例番号	S1P1	S1P3
236	++	++	265	+++	+
237	+++	+++	267	+++	-
238	+	-	269	++	-
239	+++	+++	280	+	+
240	++	+	283	++	++
241	+	-	284	++	+
242	+	-	286	++	-
249	++	+++	290	+++	++
250	+	-	293	+	+
253	+	+	296	++	-
254	++	-	299	++	-
260	++	+	300	++	-
261	+	-	307	+	-
263	+++	+	308	+	-

以上の結果から本発明化合物はヒト S1P 受容体に作用することが認められた。

<実験例 2> ヒト S1P 受容体発現細胞に対する被験化合物の Extracellular-

- 15 Regulatory Kinase (ERK) 活性化誘導試験

- 10%のウシ胎児血清、及び 200  $\mu$ g/mL の Geneticin を含む Ham' s F-12 培地で継代培養したヒト S1P 受容体発現 CHO 細胞 (hS1P<sub>4</sub>受容体発現 CHO 細胞) を 3  $\times$  10<sup>5</sup> cells/well で 6 穴細胞培養プレート (コースター) に播種し、37℃、5%CO<sub>2</sub> 条件下で一晩培養した。翌日、培養プレートから培地を除去し、ウシ胎児血清を
- 5 含まない Ham' s F-12 培地 (0.1%の脂肪酸不含ウシ血清アルブミンを含む) を添加して、37℃、5%CO<sub>2</sub> 条件下で一晩培養した。この培養プレートに最終濃度の 10 倍の濃度になるよう Ham' s F-12 培地 (0.1%の脂肪酸不含ウシ血清アルブミンを含む) で調製した S1P、あるいは被験化合物 (最終 DMSO 濃度 0.1%) を添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub> 条件下で 5 分間反応させた。培地を除去し、氷冷した 200  $\mu$
- 10 mol/L の Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>を含む PBS (リン酸緩衝液) で細胞を洗浄した後、Lysis Buffer (20mmol/L Tris-HCl pH7.5、1% Triton X-100、1mmol/L EDTA、1mmol/L EGTA、0.5mmol/L Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、0.1%  $\beta$ -mercaptoethanol、50mmol/L NaF、5mmol/L Na<sub>4</sub>O<sub>7</sub>P<sub>3</sub>、10mmol/L C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>6</sub>Na、1  $\mu$ mol/L Microcystin LR、1 $\times$ Complete Protease Inhibitor Cocktail (ロシュ)) を添加して、氷上で 5 分間反応させて細胞を
- 15 溶解した。この細胞溶解液を泳動サンプルとして、SDS-PAGE (ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動) により蛋白質を分離し、PVDF 膜 (Hybond-P、アマシャムバイオサイエンス) に転写した。この膜を 1,000 倍に希釈した抗リン酸化 ERK (p 42/44 MAPK) モノクローナル抗体 (E10、セルシグナリングテクノロジー) と 4℃で一晩反応させた後、6,000 倍に希釈したアルカ
- 20 リホスファターゼ標識抗マウス IgG 抗体 (モレキュラープローブ) と室温で 1 時間反応させた。PVDF 膜を 20mmol/L Tris-HCl、150mmol/L NaCl 溶液で洗浄した後、アルカリホスファターゼの蛍光基質である DDAO Phosphate (DyeChrome Western Blot Stain Kit、モレキュラープローブ) を用いて蛍光染色し、バリアブレイメージアナライザー (Typhoon 8600、アマシャムバイオサイエンス)
- 25 を用いて検出した。検出したリン酸化 ERK のシグナルは、ImageQuant ソフトウ

エア（モレキュラーダイナミクス）により定量化した。溶媒を添加したときのシグナル強度と S1P を  $10^{-6}$  mol/L で添加したときのシグナル強度の差を 100% とし、被験化合物を添加したときのシグナル強度から ERK 活性化率（%）を算出して、被験化合物の ERK 活性化誘導作用を評価した。結果を表 12 に示した。

5

表 12

実施例番号	化合物濃度 (nmol/L)	h S1P 発現 CHO 細胞に対する ERK 活性化誘導作用 (S1P $10^{-6}$ mol/L での活性化量に対する活性化率(%))
236	1	8.0
	10	119.5
237	1	35.8
	10	80.7

以上の結果から、本発明化合物はヒト S1P 受容体に作用し、ERK の活性化誘導作用が認められた。

<実験例 3> マウス宿主対移植片拒絶反応に対する被験化合物の抑制作用

- 10    トランスプランテーション（Transplantation）、第 55 巻、第 3 号、第 578-591 頁、1993 年、に記載の方法を参考にして行った。BALB/c 系雄性マウス 6～16 週齢（日本チャールス・リバー）から脾臓を採取した。脾臓は、RPMI-1640 培地（シグマ）中に取り出し、スライドグラス 2 枚ですり潰しセルストレーナー（70 ミクロン、ファルコン）を通過させることにより脾細胞浮遊液にした。こ
- 15    の脾細胞浮遊液を遠心して上清を除去した後、塩化アンモニウム-トリス等張緩衝液を加えて赤血球を溶血させた。RPMI-1640 培地で 3 回遠心洗浄した後、RPMI-1640 培地に浮遊した。これに最終濃度が  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$  となるようにマイトマイシン C（協和醗酵）を加え、 $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  下で 30 分間培養した。RPMI-1640 培地で 3 回遠心洗浄した後、RPMI-1640 培地に  $2.5 \times 10^8$  個/ $\text{mL}$  となるように浮
- 20    遊し、これを刺激細胞浮遊液とした。刺激細胞浮遊液  $20 \mu\text{L}$  ( $5 \times 10^6$  個/匹) を、27G 針およびマイクロシリンジ（ハミルトン）を用いて C3H/HeN 系雄性マウス 6～8 週齢（日本クレア）の右後肢足蹠部皮下に注射した。正常対照群には、



RPMI-1640 培地のみを注射した。4 日後に、右膝下リンパ節を摘出し、メトラー AT201 型電子天秤（メトラー・トレド）を用いて重量を測定した。被験化合物は、刺激細胞注射日から 3 日後まで、1 日 1 回、計 4 回、連日腹腔内投与した。対照群には、被験化合物の調製に用いたものと同じ組成の溶媒を投与した。結果を表 13 に示す。

なお、抑制率は下記の計算式を用いて算出した。

数 1

$$\frac{[(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{被験化合物群の右膝下リンパ節重量})] \times 100}{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{正常対照群の右膝下リンパ節重量})}$$

表 13

実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
233	30	53
235	30	56
236	0.03	73
237	0.1	75
238	3	65
239	0.03	65
241	10	46
242	10	62
247	0.03	63

10

#### 産業上の利用可能性

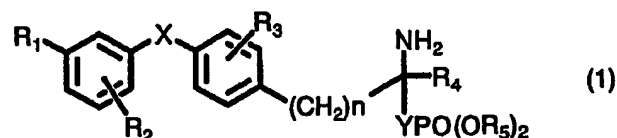
上述のように、本発明は、新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するアミノホスホン酸誘導体が強力な S 1 P 受容体調節作用を有することを見出したものである。このような S 1 P 受容体調節作用を有する化合物は、動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、腎繊維症、肝繊維症、

15

- 慢性気管支喘息、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎、特発性間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、パージャール病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、静脈瘤、解離性大動脈瘤、狭心症、DIC、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病などの治療及び予防薬として、又、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、骨髄移植などの拒絶反応の予防又は治療薬、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリトマトーデス、橋本病、多発性硬化症、重症筋無力症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触皮膚炎等の予防または治療薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



- 5 [式中、 $\text{R}_1$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、
- 10 フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、

- $\text{R}_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示し、
- 15

- $\text{R}_3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、
- 20

$\text{R}_4$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシメチル基、フェニル基、アラルキル基を示し、

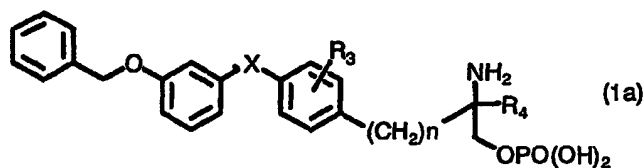
$R_5$ は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基を示し、

$X$ はO、S、SO、SO<sub>2</sub>を示し、

$Y$ は-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CHF-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-、-CH(OH)CF<sub>2</sub>-を示し、 $n$ は1～4の整数を示す]

- 5 で表されることを特徴とするアミノホスホン酸誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

2. 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)

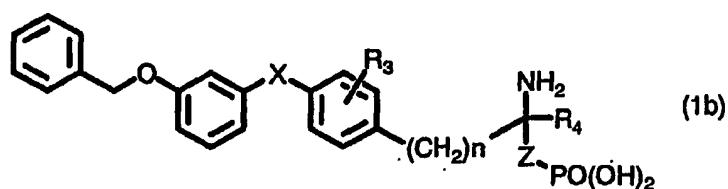


- 10 [式中、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $n$ は前記定義に同じ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項1記載の2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

3. 前記 $R_3$ が塩素原子であることを特徴とする請求項2に記載の2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。
- 15

4. 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1b)



[式中、 $Z$ は-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CHF-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-、-

- 20 CH(OH)CF<sub>2</sub>-を示し、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $n$ は前記定義に同じ]

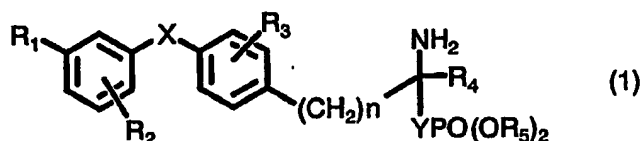
で表される化合物であることを特徴とする請求項 1 記載の 3-アミノホスホン酸誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

5. 前記  $R_3$  が塩素原子であることを特徴とする請求項 4 に記載の 3-アミノホスホン酸誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

6. 前記一般式 (1) で示される化合物が、

- 1) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル、
  - 2) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチルホスホン酸モノエステル、
  - 3) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル、
  - 4) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル、
  - 5) 3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸、または
  - 6) 3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸、である請求項 1 記載の
- 20 アミノホスホン酸エステル誘導体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

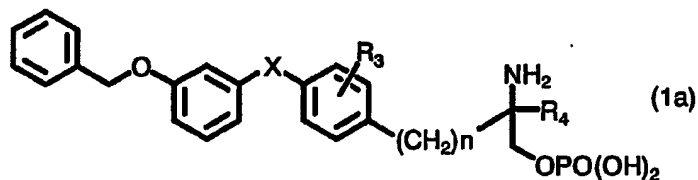
7. 一般式 (1)



- [式中、 $R_1$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、
- 5 シ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、
- 10  $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示し、
- $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、
- 15 フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、
- $R_4$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシメチル基、フェニル基、アラルキル基を示し、
- 20  $R_5$ は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基を示し、
- XはO、S、SO、SO<sub>2</sub>を示し、
- Yは-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CFH-、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-、-CH(OH)CF<sub>2</sub>-を示し、
- nは1～4の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノホスホン酸エステル誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とする S1P 受容体調節剤。

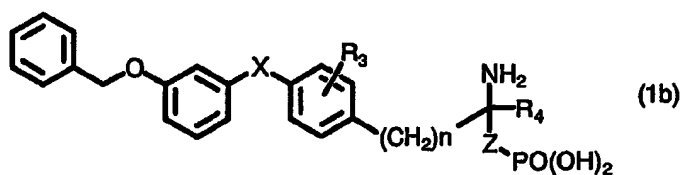
8. 前記一般式(1)で示される化合物が、一般式(1a)



[式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$ 及び $n$ は前記定義に同じ]

で表される 2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とすることを特徴とする請求項 7 に記載の S1P 受容体調節剤。

9. 前記一般式(1)で示される化合物が、一般式(1b)



[式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$ 、 $Z$ 及び $n$ は前記定義に同じ]

15 で表される 3-アミノホスホン酸誘導体とその光学異性体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とすることを特徴とする請求項 7 に記載の S1P 受容体調節剤。

10. 請求項1～9のいずれか1項に記載されたアミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分として含有する医薬。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001783

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/09, 9/38, 9/40, A61K31/661, 31/662, A61P1/04, 9/00,  
9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 29/00, 37/02, 37/06,  
37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/09, 9/38, 9/40, A61K31/661, 31/662, A61P1/04, 9/00,  
9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 29/00, 37/02, 37/06,  
37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/064616 A2 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION), 22 August, 2002 (22.08.02), & EP 1383778 A2	1-10
A	US 5447922 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 05 September, 1995 (05.09.95), & EP 698609 A1 & JP 8-73477 A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 April, 2004 (06.04.04)

Date of mailing of the international search report  
20 April, 2004 (20.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07F9/09, 9/38, 9/40, A61K31/661, 31/662,  
A61P1/04, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07F9/09, 9/38, 9/40, A61K31/661, 31/662,  
A61P1/04, 9/00, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/064616 A2 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 2002.08.22 & EP 1383778 A2	1-10
A	US 5447922 A (Bristol-Myers Squibb Company) 1995.09.05 & EP 698609 A1 & JP 8-73477 A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.04.2004

国際調査報告の発送日

20.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443